





**PYRIDONECARBOXYLATE COMPOUND, PHARMACEUTICAL USE THEREOF, AND SPIRO COMPOUND**

**Patent number:** WO9313101  
**Publication date:** 1993-07-08  
**Inventor:** ARAKI KAZUHIKO (JP); KURODA TSUYOSHI (JP); TSUTSUMI KAZUHIRO (JP); ISOSHIMA HIROTAKA (JP)  
**Applicant:** YOSHITOMI PHARMACEUTICAL (JP); JAPAN TOBACCO INC (JP)  
**Classification:**  
- international: **C07D471/10; C07D487/10; C07D491/10; C07D498/10; C07D519/00; C07D471/00; C07D487/00; C07D491/00; C07D498/00; C07D519/00;** (IPC1-7): A61K31/47; A61K31/495; A61K31/55; C07D471/10; C07D487/10; C07D491/10; C07D498/10; C07D519/00  
- european: C07D471/10; C07D487/10; C07D491/10; C07D498/10; C07D519/00  
**Application number:** WO1992JP01739 19921224  
**Priority number(s):** JP19910361504 19911227

**Cited documents:**

 JP59067269  
 JP60214773  
 JP63258855  
 SU1066997

**Report a data error here**

**Abstract of WO9313101**

A pyridonecarboxylate compound represented by general formula (I), a pharmaceutical use thereof, and a spiro compound as an intermediate for synthesizing the same, wherein R<1> represents hydrogen, alkyl, etc.; R<2> represents hydrogen or alkyl; X and Y, which may be the same or different, represent each oxygen, sulfur or -NR<8> represents hydrogen, alkyl, etc.; l and m represent each an integer of 0 to 3; n represents an integer of 0, 1 or 2; and Q represents a group of general formula (IV), wherein R<9> represents alkyl; R<10> represents hydrogen; R<11> represents -COOR<13> wherein R<13> represents hydrogen, alkyl, etc.; R<12> represents hydrogen, halogen, etc.; Hal represents halogen; and A represents =N- or =CR<14>- wherein R<14> represents hydrogen, halogen, etc.; or alternatively R<9> may be combined with R<10> or R<14> to form a ring, or R<10> may be combined with R<11> to form a ring.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

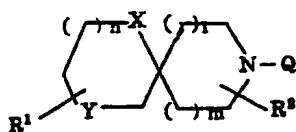


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

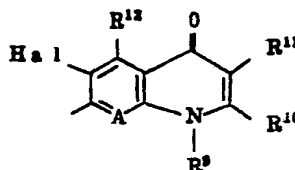
<b>(51) 国際特許分類 5</b> <b>C07D 471/10, 487/10, 491/10</b> <b>C07D 498/10, 519/00</b> <b>A61K 31/47, 31/495, 31/55</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO 93/13101</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1993年7月8日 (08.07.1993)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP92/01739 <b>(22) 国際出願日</b> 1992年12月24日 (24. 12. 92)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平3/361504 1991年12月27日 (27. 12. 91) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP] 〒140 東京都品川区東品川四丁目12番62号 Tokyo, (JP)  <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 荒木和彦 (ARAKI, Kazuhiko) [JP/JP] 黒田 毅 (KURODA, Tsuyoshi) [JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小沢955番地 吉富製薬株式会社 中央研究所内 Fukuoka, (JP) 堤 一弘 (TSUTSUMI, Kazuhiro) [JP/JP] 磯島裕隆 (ISOSHIMA, Hirotaka) [JP/JP] 〒227 神奈川県横浜市緑区梅が丘6番地2 日本たばこ産業株式会社 医薬研究所内 Kanagawa, (JP)	<b>(74) 代理人</b> 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.  <b>添付公開書類</b> 国際調査報告書	

**(54) Title : PYRIDONECARBOXYLATE COMPOUND, PHARMACEUTICAL USE THEREOF, AND SPIRO COMPOUND**

**(54) 発明の名称** ビリドンカルボン酸化合物、およびその医薬用途、ならびにスピロ化合物



(I)



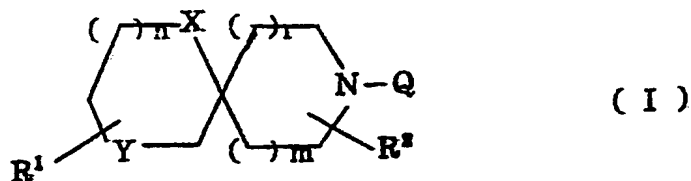
(IV)

**(57) Abstract**

A pyridonecarboxylate compound represented by general formula (I), a pharmaceutical use thereof, and a spiro compound as an intermediate for synthesizing the same, wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, alkyl, etc.; R<sup>2</sup> represents hydrogen or alkyl; X and Y, which may be the same or different, represent each oxygen, sulfur or -NR<sup>8</sup>- represents hydrogen, alkyl, etc.; l and m represent each an integer of 0 to 3; n represents an integer of 0, 1 or 2; and Q represents a group of general formula (IV), wherein R<sup>9</sup> represents alkyl; R<sup>10</sup> represents hydrogen; R<sup>11</sup> represents -COOR<sup>13</sup> wherein R<sup>13</sup> represents hydrogen, alkyl, etc.; R<sup>12</sup> represents hydrogen, halogen, etc.; Hal represents halogen; and A represents =N- or =CR<sup>14</sup>- wherein R<sup>14</sup> represents hydrogen, halogen, etc.; or alternatively R<sup>9</sup> may be combined with R<sup>10</sup> or R<sup>14</sup> to form a ring, or R<sup>10</sup> may be combined with R<sup>11</sup> to form a ring.

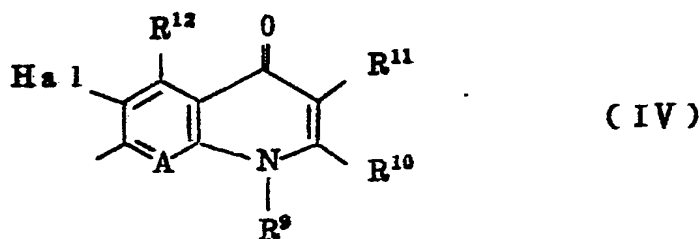
(57) 要約 本発明は、

一般式



〔式中、 $R^1$  は水素、アルキルなどを示し、 $R^2$  は水素またはアルキルを示し、 $X$ 、 $Y$ は同一または異なって酸素原子、硫黄原子または  $-NR^3-$  (ここで、 $R^3$  は水素、アルキルなどを示す。)を示し、 $1$ 、 $m$ は0または1～3の整数を示し、 $n$ は0または1～2の整数を示す。

Qは一般式



(ここで、 $R^9$  はアルキルなど、 $R^{10}$  は水素、 $R^{11}$  は  $-COOR^{12}$  (ここで  $R^{12}$  は水素、アルキルなどを示す。)、 $R^{12}$  は水素、ハロゲンなど、 $H$  はハロゲン、 $A$ は  $=N-$  または  $=C(R^{14})-$  (ここで、 $R^{14}$  は水素、ハロゲンなどを示す。)、または、 $R^9$  は  $R^{10}$  または  $R^{14}$  と共に環を形成していてもよく、または、 $R^{10}$  は  $R^{11}$  と共に環を形成していてもよい。)を示す。]

により表わされるピリドンカルボン酸化合物およびその医薬用途、ならびに該ピリドンカルボン酸化合物の合成中間体であるスピロ化合物である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS チェッコスロヴァキア  
CZ チェッコ共和国  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
FI フィンランド  
ES スペイン

FR フランス  
GA ガボン  
GB イギリス  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
KZ カザフスタン  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル  
ML マリ  
MN モンゴル

MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SK スロヴァキア共和国  
SN セネガル  
SU ソヴィエト連邦  
TD チャド  
TG トーゴ  
UA ウクライナ  
US 米国  
VN ヴェトナム

## 明 細 書

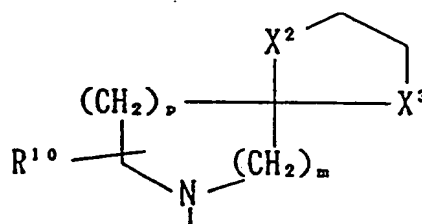
ピリドンカルボン酸化合物、およびその医薬用途、ならびにスピロ化合物

## 「技術分野」

本発明は、抗菌剤として極めてすぐれた新規なピリドンカルボン酸化合物およびその医薬用途、ならびに該ピリドンカルボン酸化合物の合成中間体として有用なスピロ化合物に関する。

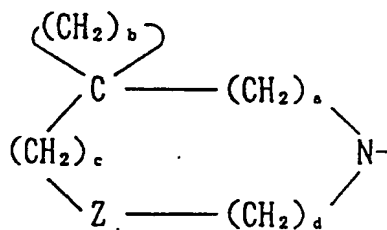
## 「背景技術」

キノロンカルボン酸系抗菌剤化合物としてキノリン骨格の7位に種々の環状アミノ基を有する化合物が開発されている。その中で、環状アミノ基として窒素原子を含むスピロ化合物が知られている。たとえば、特開平1-226883号公報、特開平2-289583号公報にはキノロン骨格の7位環状アミノ体として一般式



(式中、各記号は上記明細書に記載の通りである。)

により表わされるスピロ置換基を有する化合物が開示されている。また、特開平3-95176号公報にはキノロン骨格の7位環状アミノ体として一般式



(式中、各記号は上記明細書に記載の通りである。)

により表わされるスピロ置換基を有する化合物が開示されている。

今日、ピリドンカルボン酸系抗菌剤として、グラム陰性菌に対する強い抗菌力

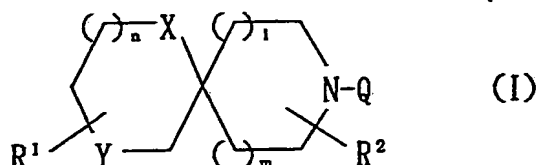
と同様に、グラム陽性菌に対して従来のピリドンカルボン酸化合物に比べて著しく強く、かつ、広い抗菌力を有する化合物の創製が望まれている。

# 「発明の開示」

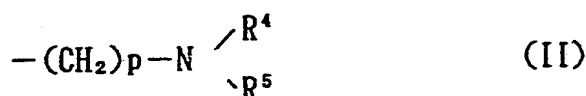
本発明者らは、研究を重ねた結果、新規なスピロ環を有する化合物がグラム陰性菌に対する強い抗菌力と同様に、グラム陽性菌に対して従来のピリドンカルボン酸化合物に比べて著しく強く、かつ、広い抗菌力を有することを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の通りである。

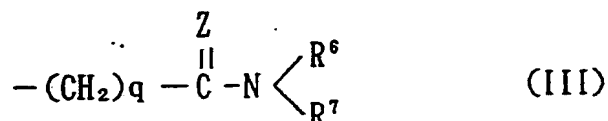
## (I) 一般式



〔式中、 $R^1$  は水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、 $-COOR^3$ （ここで、 $R^3$  は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。）〕、一般式



（ここで、 $R^4$ 、 $R^5$  は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルを、または $R^4$ 、 $R^5$  は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を示し、 $p$  は 0 または 1～3 の整数を示す。）〕、または一般式



（ここで、 $R^6$ 、 $R^7$  は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、

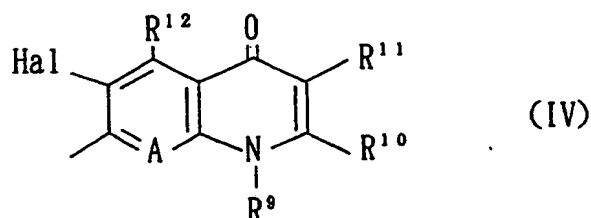
アシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルを、または $R^6$ 、 $R^7$ は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を示し、Zは酸素原子または硫黄原子を示し、qは0または1～3の整数を示す。)を示し、

$R^2$ は水素またはアルキルを示し、

X、Yは同一または異なって酸素原子、硫黄原子または $-NR^8-$ （ここで、 $R^8$ は水素、アルキル、アラルキルまたはアミノ保護基を示す。但し、X、Yが共に $-NR^8-$ であるとき、 $R^8$ は同一または異なっているいてもよい。）を示し、

1、mは0または1～3の整数を示し、nは0または1～2の整数を示す。但し、 $1+m \leq 3$ である。

Qは一般式



（ここで、 $R^9$ はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、置換基を有しているフェニル、アミノ、またはモノまたはジアルキルアミノを、

$R^{10}$ は水素、

$R^{11}$ は $-COOR^{13}$ （ここで $R^{13}$ は水素、アルキル、アラルキルまたは生体内で加水分解されうるエステル残基を示す。）

$R^{12}$ は水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、アルキル、置換アルキル、水酸基またはアルコキシ、

$Hal$ はハロゲン、

Aは $=N-$ または

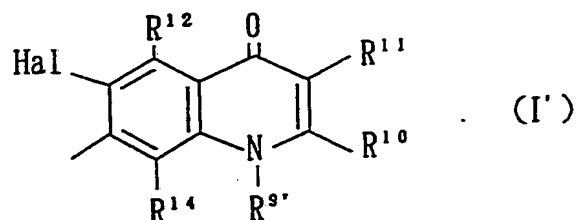
$=C(R^{14})-$

（ここで、 $R^{14}$ は水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはシアノを示す。）または、

$R^9$  は  $R^{10}$  または  $R^{14}$  と共に環を形成していてもよく、または、 $R^{10}$  は  $R^{11}$  と共に環を形成していてもよく、その環は酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含むことがあり、さらにアルキル、置換アルキル、 $=O$ 、 $-OH$  で置換されていてもよい。)を示す。]

により表わされるピリドンカルボン酸化合物およびその薬理学的に許容され得る塩。

(2) Qが一般式



(式中、 $R^{9'}$  は  $R^9$  のうちアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、置換基を有していてもよいフェニル、アミノ、またはモノまたはジアルキルアミノを示し、 $R^{14}$  は水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはシアノを示し、または、 $R^{9'}$  は  $R^{14}$  と共に環を形成していてもよく、その環は酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含むことがあり、さらにアルキル、置換アルキル、 $=O$ 、 $-OH$  で置換されていてもよい。また、他の記号は前記と同義である。)である前記(1)に記載のピリドンカルボン酸化合物およびその薬理学的に許容され得る塩。

(3) (1) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(2) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(3) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-

4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(4) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(5) 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(6) 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(7) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(8) 7-(4-アセチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(9) 1-シクロプロピル-7-(4-エトキシカルボニル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(10) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(9-オキサ-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(11) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(12) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-メチル-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

- (13) 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (14) 7-(4-第3級-ブトキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (15) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-3-キノリンカルボン酸、
- (16) 7-(4-アセチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (17) 1-シクロプロピル-7-(1, 4-ジメチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (18) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (19) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-メチル-7-(4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (20) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-オキサー-1, 8-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (21) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-メチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (22) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-ヒ

ドロキシメチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(23) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(9-オキサー-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(24) 6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-1-メチルアミノ-7-(9-オキサー-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(25) 1-シクロプロピル-7-(1, 3-ジオキサー-8-アザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(26) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(2-メチル-1, 3-ジオキサー-8-アザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(27) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(28) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メトキシメチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(30) 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(9-メチル-6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(31) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(9-メチル-6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(32) 5-アミノ-7-(4-ベンジル-1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-

1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(35) (S)-10-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1. 2. 3-de][1. 4]ベンズオキサジン-6-カルボン酸、

(37) 7-(9-ベンジル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(41) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-フルオロメトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(42) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(9-メチル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(43) 7-(8-ベンジル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3. 5]ノナ-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(46) 7-(4-アセチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(48) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(49) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(50) 8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4

ーオキソ-3-キノリンカルボン酸、

(54) (S)-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-10-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-7-オキソ-7H-ピリド[1. 2. 3-de][1. 4]ベンズオキサジン-6-カルボン酸、

(55) 5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(56) 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(57) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(59) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(60) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(5-オキサー-2, 8-ジアザスピロ[3. 5]ノナー-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(75) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(9-ホルミル-6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(76) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(9-ホルミル-6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(77) 7-(4-ベンジル-1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオ

ロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(78) 1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(79) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1-オキサ-4, 8-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

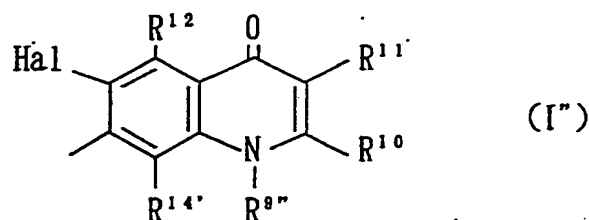
(80) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-オキサ-4, 8-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(81) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(2-メチル-1, 3-ジオキサ-8-アザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(82) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1, 3-ジオキサ-8-アザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、および

(84) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メトキシメチル-2-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸から選ばれる前記(1)に記載のピリドンカルボン酸化合物およびその薬理学的に許容され得る塩。

(4) Xが-NR<sup>8</sup>-（ここでR<sup>8</sup>は前記と同義である。）のとき、Yは酸素原子であり、Xが酸素原子のとき、Yは-NR<sup>8</sup>-（ここでR<sup>8</sup>は前記と同義である。）であり、Qは一般式



(式中、R<sup>9</sup> はR<sup>9</sup> 'のうちアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、置換基を有していてもよいフェニル、アミノ、またはモノまたはジアルキルアミノを示し、R<sup>14</sup> は水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはシアノを示し、他の記号は前記と同義である。)である前記(1)または(2)に記載のピリドンカルボン酸化合物およびその薬理学的に許容され得る塩。

(5) (2) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(18) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(21) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-メチル-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(22) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシメチル-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(23) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(9-オキサ-2, 6-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(27) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(28) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メトキシメチル-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(41) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウ

ンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-フルオロメトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(42) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(9-メチル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(43) 7-(8-ベンジル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナ-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(49) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(59) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(60) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナ-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(76) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(9-ホルミル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

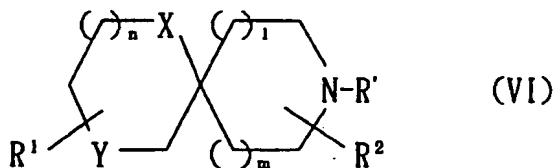
(79) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1-オキサ-4, 8-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(80) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-オキサ-4, 8-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、および

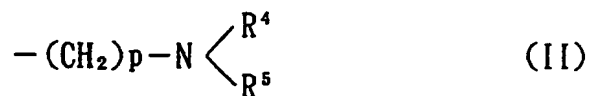
(84) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メトキシメチル-2-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウ

ンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸から選ばれる前記(1)に記載のピリドンカルボン酸化合物およびその薬理的に許容され得る塩。

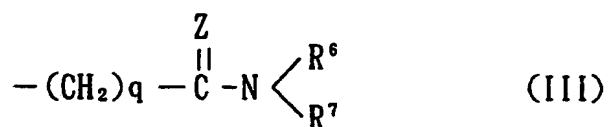
(6) 一般式



〔式中、R' は水素、アルキル、アラルキルまたはその他のアミノ保護基を示し、R¹ は水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、-COOR³（ここで、R³ は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。）〕、一般式



（ここで、R⁴、R⁵ は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルを、またはR⁴、R⁵ は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を示し、p は0または1～3の整数を示す。）〕、または一般式



（ここで、R⁶、R⁷ は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルを、またはR⁶、R⁷ は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を示し、Zは酸素原子または硫黄原子を示し、q は0または1～3の整数を示す。）を示し、

R² は水素またはアルキルを示し、

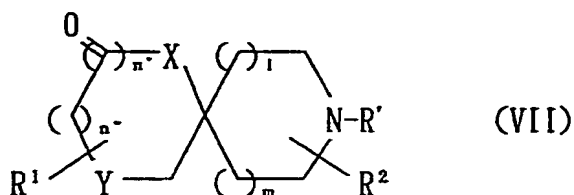
Xは-NR⁸-（ここで、R⁸ は水素、アルキル、アラルキルまたはアミノ保

護基を示す。) または酸素原子を示し、Yは酸素原子を示し、

1、mは0または1～3の整数を示し、nは0または1～2の整数を示す。但し、 $1+m \leq 3$ である。]

により表されるスピロ化合物およびその塩。

(7) 一般式



(式中、Xは $-NR^8-$ を示し、Yは酸素原子または $-NR^8-$ を示し、 $n'$ は1または2の整数を示し、 $n''$ は0または1～2の整数を示し、他の記号は前記と同義である。) により表されるスピロ化合物およびその塩。

(8) 前記(1)～(5)に記載のピリドンカルボン酸化合物またはその薬理学的に許容され得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。

本明細書において、各置換基の定義は次の通りである。

ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を示す。

アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどの炭素数1～20、好ましくは炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキルを示す。置換アルキルとはハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど)、アシルオキシ(アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシなど)、フェニル、置換フェニル〔置換基としてはハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のハロゲン化アルキル(トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチルなど)、炭素数1～6のアルキルまたは炭素数1～10のアシルで置換されていてもよいアミノ(アミノ、メチ

ルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノなど)などが挙げられる。]の1～3個で置換されたアルキルであって、それら具体例としては、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2, 2-ジメトキシエチル、2, 2-ジエトキシエチル、ベンジル、2-フェニルエチル、ベンズヒドリル、3-フェニルプロピル、4-クロロベンジル、4-メトキシベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、2-ジメチルアミノベンジル、2-(4-フルオロフェニル)エチルなどが挙げられる。

シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの炭素数3～10、好ましくは炭素数3～7のシクロアルキルを示す。置換シクロアルキルの置換基としてはハロゲン、アルキル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

アルケニルとはビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2～20、好ましくは炭素数2～6のアルケニルを示す。置換アルケニルの置換基としてはハロゲン、水酸基、アルコキシ、フェニル、置換フェニルなどが挙げられる。

アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられ、好ましくは炭素数1～6である。置換アルコキシの置換基としてはハロゲン、水酸基、アルコキシ、フェニル、置換フェニルなどが挙げられる。

モノまたはジアルキルアミノとはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルブチルアミノなどが挙げられる。好ましくは炭素数1～6のアルキルで置換されたモノまたはジアルキルアミノである。

アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどが挙げられ、好ましくはアルコキシ部の炭素数が1～6である。

アリールとはフェニル、ナフチルなどが挙げられ、置換基を有していてもよいフェニルの置換基とはハロゲン、アルキル、アルコキシ、アミノ、ニトロ、水酸基などが挙げられる。

アラルキルとは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、水酸基、ニトロ、アミノから選ばれる置換基の1～3個を有していてもよいベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチルなどが挙げられ、好ましくはアルキル部の炭素数が1～6である。その例としては $o$ -、 $m$ -または $p$ -クロロベンジル、 $o$ -、 $m$ -または $p$ -メチルベンジル、 $o$ -、 $m$ -または $p$ -メトキシベンジル、 $o$ -、 $m$ -または $p$ -トリフルオロメチルベンジル、 $o$ -、 $m$ -または $p$ -ヒドロキシベンジル、 $o$ -、 $m$ -または $p$ -ニトロベンジル、 $o$ -、 $m$ -または $p$ -アミノベンジルなどである。

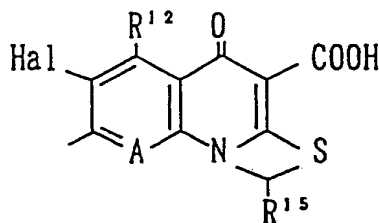
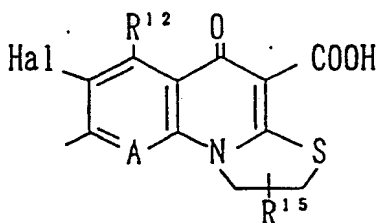
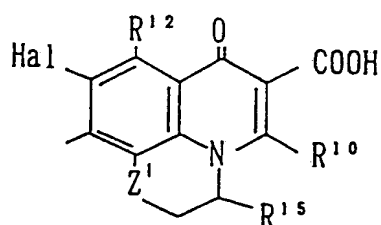
アシルとはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイルなどのアルカノイル、好ましくは炭素数1～6のアルカノイル、またはベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどのアロイルを示す。

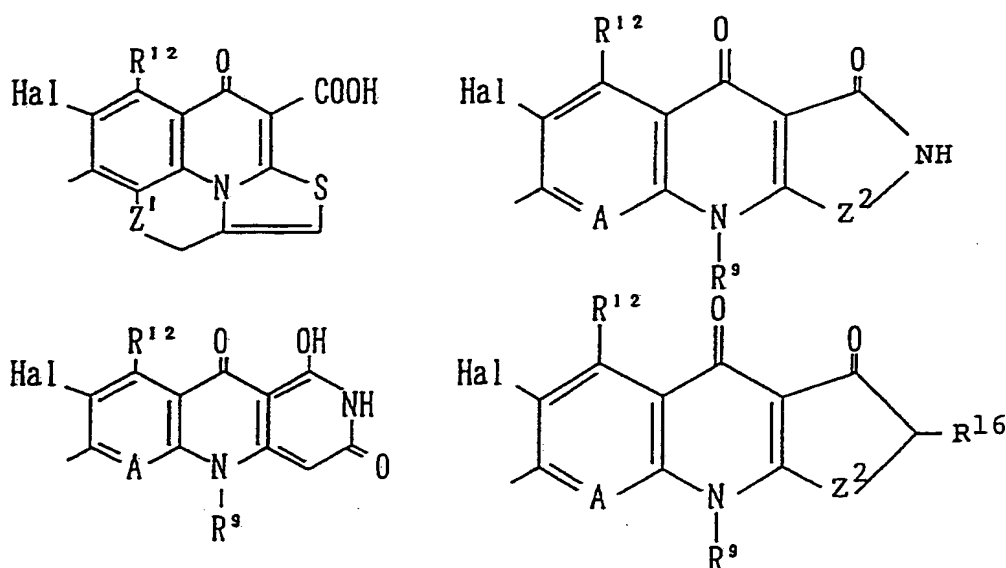
アミノ保護基とは有機合成上、通常に用いられる保護基であり、その例としてはベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、ビス(4-メトキシフェニル)メチル、2-ニトロベンジル、トリフェニルメチル、フェナシル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジルオキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

生体内で加水分解されうるエステルのエステル残基とはアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチルなどのアルカノイルオキシアルキルエステル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-エトキシカルボニルオキシエチルなどのアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、フタリジル、ジメトキシフタリジルなどのエステル、カルバモイル

メチル、カルバモイルエチル、N-メチルカルバモイルメチル、N, N-ジメチルカルバモイルメチル、N, N-ジエチルカルバモイルメチルなどのカルバモイルアルキルエステル、メトキシメチル、メトキシエチルなどのアルコキシアルキルエステルまたは5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イルメチルエステル、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピルなどのアミノアルキルエステル、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、メチルアミノプロピル、エチルアミノメチル、エチルアミノエチル、エチルアミノプロピル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、ジエチルアミノプロピルなどのアルキルアミノアルキルエステル、モルホリノエチルなどのモルホリノアルキルエステル、ピペリジノエチルなどのピペリジノアルキルエステル、メチルフェニルアミノなどのアルキルフェニルアミノエステルなどを挙げる事ができる。

$R^4$ 、 $R^5$  または  $R^6$ 、 $R^7$  が互いに結合して隣接する窒素原子とともに形成する複素環とは少なくとも1個の窒素原子を含有した5～7員の複素環であって、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-アルキル置換ピペラジン（例えば4-メチルピペラジン）などが挙げられる。 $R^9$  が  $R^{10}$  または  $R^{14}$  と共に形成する環、または、 $R^{10}$  が  $R^{11}$  と共に形成する環を含有するQとは従来のキノロン骨格およびナフチリジン骨格として知られているキノロンおよびナフチリジンを母核とするものであって、例えば、次の一般式





〔ここで、 $Z^1$  は酸素原子、硫黄原子または  $-NR^8-$  (ここで  $R^8$  は前記と同義である。) を示し、 $Z^2$  は酸素原子または硫黄原子を示し、 $R^{15}$  は水素またはアルキルを示し、 $R^{16}$  はシアノ、ルバモイル、モノまたはジアルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、ニトロまたはトリフルオロメチルを示す。〕などのキノロンおよびナフチリジン誘導体を挙げることができ、これらはニューキノロン系抗菌剤化合物の母核としていずれも良く知られたものである。

一般式 (I)、(VI) または (VII) の化合物の塩としては酸付加塩、金属塩、重金属塩などであり、酸付加塩としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸などの有機酸との塩などが挙げられ、金属塩としてはアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩 (ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、マグネシウムなどの塩)、あるいは重金属塩 (銅、亜鉛、鉄、金、銀、白金、マンガンなどの塩)、さらに、リジン、オルニチン、アルギニン、アラニンなどのアミノ酸との塩が挙げられる。

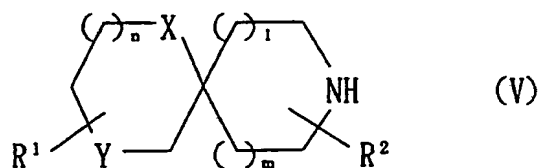
一般式 (I)、(VI) または (VII) の化合物に不斉炭素原子が存在する場合、本発明はそれに由来する光学異性体、ジアステレオマー、エナンチオマーまたはそれらのラセミ体を包含する。また、本発明には幾何異性体も包含されると

ともに水和物も包含される。

本発明のピリドンカルボン酸化合物（I）は、例えば以下に示す合成法により製造することができる。

#### 合成法 1

上記定義Qの7位がフッ素等のハロゲン原子であるキノロンまたはナフチリジン誘導体と、一般式



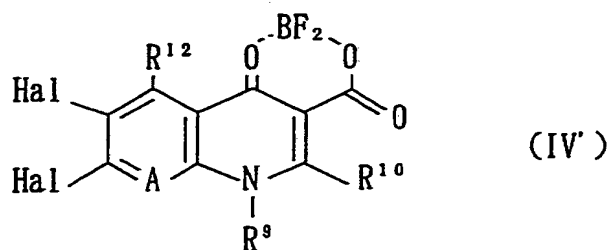
（式中、各記号は前記と同義である。）

により表わされるスピロ化合物（以下、化合物（V）と称することもある。）を縮合させ、必要に応じカルボン酸、塩またはエステルに交換する方法。

この縮合反応自体はよく知られたものであり、例えば、上記のごときキノロンまたはナフチリジン誘導体に対し化合物（V）を1～8倍モル使用し、無溶媒あるいは適当な溶媒の存在下、0～200℃、好ましくは30～150℃で1～48時間かけて行えばよい。適当な溶媒としては水、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックアミド、1-メチル-2-ピロリドンなどが使用できる。この際、脱酸剤として、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン、トリエチルアミンなどの有機塩基または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を使用してもよい。

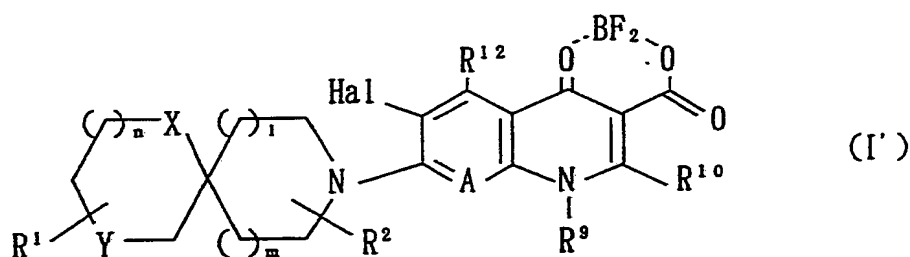
#### 合成法 2

上記定義Qのごときキノロンおよびナフチリジン誘導体から導かれる一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされる化合物 (以下、化合物 (IV') と称することもある。) と、化合物 (V) のスピロ化合物を縮合させ、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされる化合物 (以下、化合物 (I') と称することもある。) を得、さらに塩基で処理する方法。

この縮合反応は、化合物 (IV') に対し化合物 (V) を 1 ～ 8 倍モル使用し、無溶媒あるいは適当な溶媒の存在下 0 ～ 150℃、好ましくは 30 ～ 100℃ で 1 ～ 48 時間かけて行う。適当な溶媒としては水、アルコール類 (メタノール、エタノール、プロパノールなど)、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックアミド、1-メチル-2-ピロリドンなどが使用できる。この際、脱酸剤としてトリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エンなどの有機塩基または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を使用してもよい。

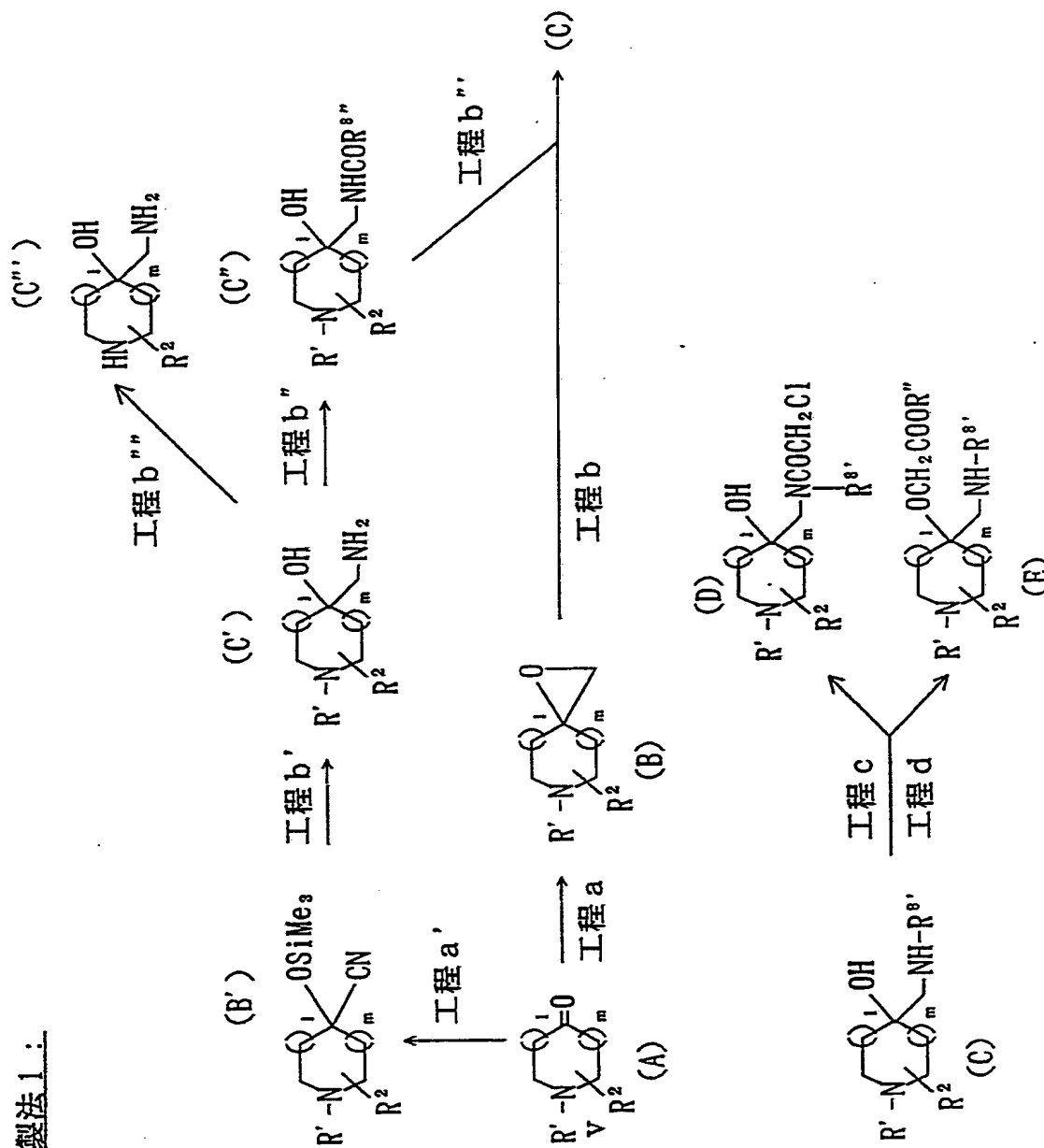
また化合物 (I') に作用させる塩基としてはトリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エンなどの有機塩基または水素化ナト

リウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基が挙げられる。適当な溶媒としては水、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノールなど）あるいはそれらの混合物などが使用できる。

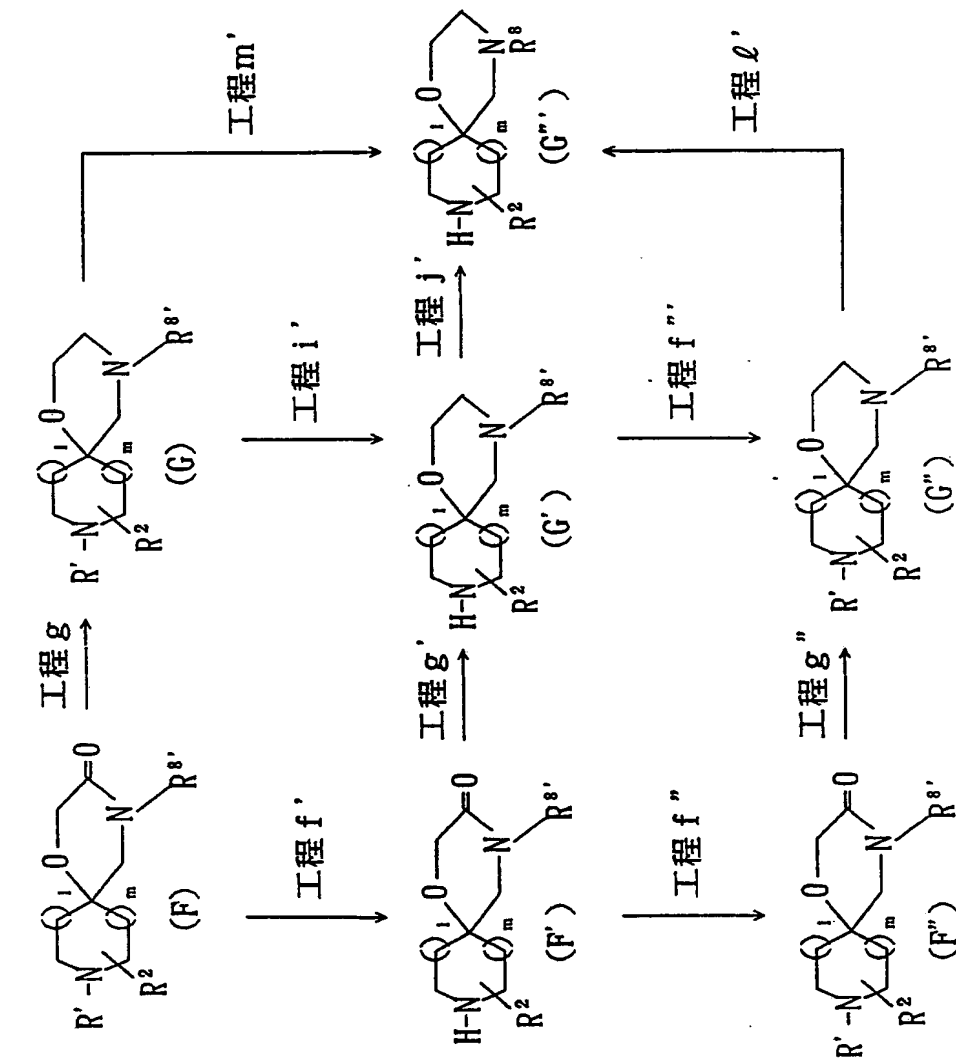
また、化合物（I）を製造するための合成原料である一般式（V）のスピロ化合物は以下に示す製法により製造することができる。（なお本明細書において、Meはメチルを、Etはエチルを、Bzはベンゾイルを、Bnはベンジルを、Acはアセチルを、Bocは第3級ブトキシカルボニルを、Phはフェニルを意味する。）

化合物（V）の中で、Xが酸素でかつYが $-NR^8-$ であるスピロ化合物およびXが $-NR^8-$ でかつYが酸素であるスピロ化合物は以下の製法1～4の工程により製造することができる。

## 製法 1:



### 製法 1 (續去) :



(上記反応工程中、 $R'$  は水素、アルキル、アラルキルまたはその他のアミノ保護基を示し、 $R''$  はアルキルまたはアラルキルを示し、 $R^{8'}$  は $R^8$  の水素以外の基を示し、 $R^{8''}$  は $R^{8'}$  より炭素数が1少ないアルキル、アラルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルを示し、他の記号は前記と同義である。)

工程aはジメチルスルホキシド中、水素化ナトリウムの存在下に、化合物(A)とトリメチルオキソスルホニウムイオダイドを氷冷下または室温下に反応させることにより化合物(B)を得る工程である。

工程a'はクロロホルム、塩化メチレン、トルエンなどの溶媒中、塩化アルミニウム、ヨウ化亜鉛などのルイス酸の存在下に、化合物(A)にトリメチルシリルニトリルを作用させることにより化合物(B')を得る工程である。

工程b'はエーテル、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、化合物(B')を水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムなどと共に還元反応に付すことにより化合物(C')を得る工程である。

工程b''はトルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、水中あるいはそれらの混合物中、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下、化合物(C')をギ酸-無水酢酸、アセチルクロリド、無水酢酸などのアシル化剤と作用させることにより化合物(C'')を得る工程である。

工程b'''はエーテル、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、化合物(C'')を水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム-ヨウ素などと共に還元反応に付すことによって化合物(C)を得る工程である。

工程b''''は、 $R'$  が水素以外のときに、水、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類中、パラジウム炭素触媒の存在下に水素添加するか、また、パラジウム炭素触媒の存在下ヒドラジン1水和物を加え還流することにより化合物(C''')を得る工程である。また、酸、アルカリによる加水分解によっ

ても化合物 (C'') を得ることができる。

工程 b は水、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、クロロホルムなどの塩素化炭化水素類、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシドなどの溶媒中、または無溶媒下で、化合物 (B) と  $R^{8'}-NH_2$  のアミンを化合物 (B) に対し当モル以上使用して室温から加温下にて反応させることにより化合物 (C) を得る工程である。好ましくは  $50^{\circ}C$  で 1.5 時間反応させる。

工程 c は水、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類またはこれらの混合溶媒中、無機塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)、有機塩基 (トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなど) の存在下、化合物 (C) とクロル酢酸クロリドを氷冷下または室温下に反応させることによって化合物 (D) を得る工程である。

工程 d はトルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類中、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの存在下、化合物 (C) とクロル酢酸エステルを反応させることにより化合物 (E) を得る工程である。

工程 e はジメチルスルホキシド、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類中、無機塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど、または水酸化カリウムと中性アルミナの混合物を用いてもよい)、または有機塩基 (トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなど) の存在下、氷冷下または室温下に化合物 (D) を反応させることにより化合物 (F) を得る工程である。

また、工程 f はトルエン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類中、化合物 (E) を加熱還流することによって

化合物（F）を得る工程である。

工程gはエーテル、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、化合物（F）を水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム-ヨウ素などと共に還元反応に付すことによって化合物（G）を得る工程である。

工程g' およびg'' の反応は工程gと同様の操作により行うことができる。

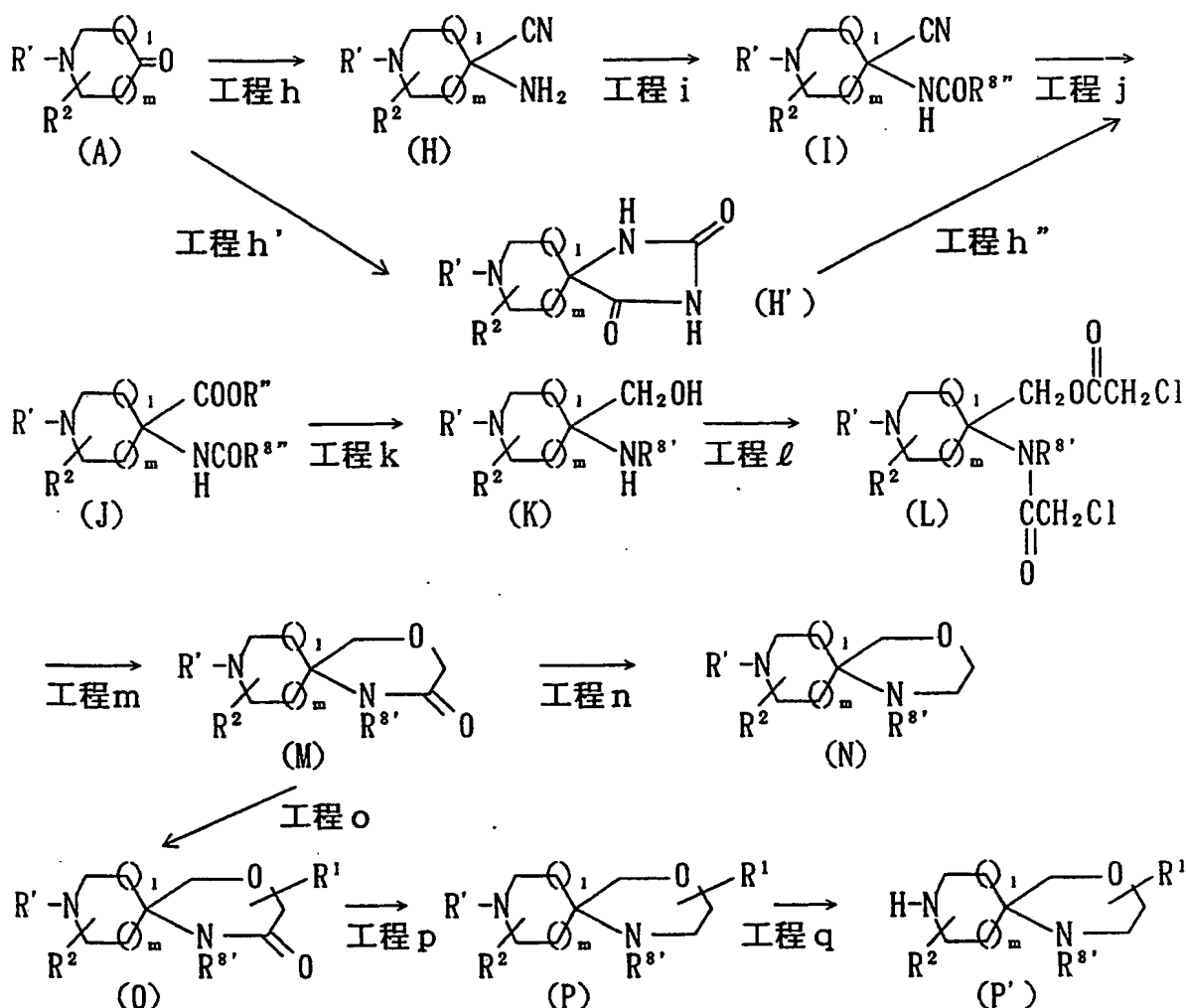
工程f' はメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類中、化合物（F）をパラジウム炭素触媒の存在下に水素添加するか、またはパラジウム炭素触媒の存在下ヒドラジン1水和物を加え還流することにより化合物（F'）を得る工程である。また、酸、アルカリによる加水分解によっても化合物（F'）を得ることができる。

工程i'、j'、l' およびm' の反応は工程f' と同様の操作により行うことができる。

工程f'' はトルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、エーテル、水中、あるいはそれらの混合物中、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下、化合物（F'）をギ酸-無水酢酸、アセチルクロリド、無水酢酸などのアシル化剤、ヨウ化メチル、ベンジルクロリドなどのアルキル化剤と作用させることにより化合物（F''）を得る工程である。

工程f''' の反応は工程f'' と同様の操作により行うことができる。

## 製法 2 :



(上記工程中、各記号は前記と同義である。)

工程 h は、化合物 (A) をエタノール、メタノール、プロパノールなどのアルコール類中、またはそれらアルコール類と水との混合溶媒中、塩化アンモニウムまたは塩化アンモニウムとアンモニア水との混合物の存在下、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどのシアン化アルカリ金属塩、またはシアン化カルシウム、シアン化マグネシウムなどのシアン化アルカリ土類金属塩を加えて加温下、好ましくは 30～70℃にて反応させることによって化合物 (H) を得る工程である。

工程 i は化合物 (H) をクロロホルム、トルエンなどの有機溶媒中、有機塩基

(トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなど)、無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在下、塩化ベンゾイルなどのハロゲン化ベンゾイルと反応させることにより、化合物(I)を得る工程である。

工程jは化合物(I)をエタノール、メタノール、プロパノールなどのアルコール類中、濃硫酸、濃塩酸などの無機酸の存在下に、加熱還流し、アルコールを濃縮した後、クロロホルム、トルエンなどの有機溶媒で抽出することによって、化合物(J)を得る工程である。

工程h'はエタノール、メタノール、プロパノールなどのアルコール類中、またはそれらアルコール類と水との混合溶媒中、炭酸アンモニウムの存在下、シアニ化ナトリウム、シアニ化カリウムなどのシアニ化アルカリ金属塩、またはシアニ化カルシウム、シアニ化マグネシウムなどのシアニ化アルカリ土類金属塩を加えて加温下、好ましくは50~200℃にて反応させることにより化合物(A)から化合物(H')を得る工程である。

工程h''は、化合物(H')を水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ水溶液中に懸濁させて還流した後、氷冷下ないし加温下、好ましくは氷冷下に塩酸、硫酸、酢酸などの酸を加えて減圧乾固し、さらに残渣にメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類を加え、塩化オキサリルまたは塩化チオニルを滴下して、好ましくは室温下で反応させた後、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリの存在下に、塩化ベンゾイルなどのハロゲン化ベンゾイルを反応させることにより、化合物(J)を得る工程である。

工程kは化合物(J)をテトラヒドロフラン、エーテル、トルエンなどの溶媒中、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)ナトリウムアルミニウム、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム-ヨウ素などと共に還元反応に付すことにより、化合物(K)を得る工程である。

工程lは化合物(K)をクロロホルム、エーテル、トルエンなどの溶媒中、好ましくはトリエチルアミンなどの塩基の存在下に塩化クロルアセチルなどのハロゲン化クロルアセチルと反応させることにより化合物(L)を得る工程である。

工程mはベンゼン、クロロホルム、エーテル、トルエンなどの溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどのアルカリ、またはアルカリと中性アルミナの混合物を添加することによって、化合物(M)を得る工程である。

工程nは工程gと同様の操作により行うことができる。

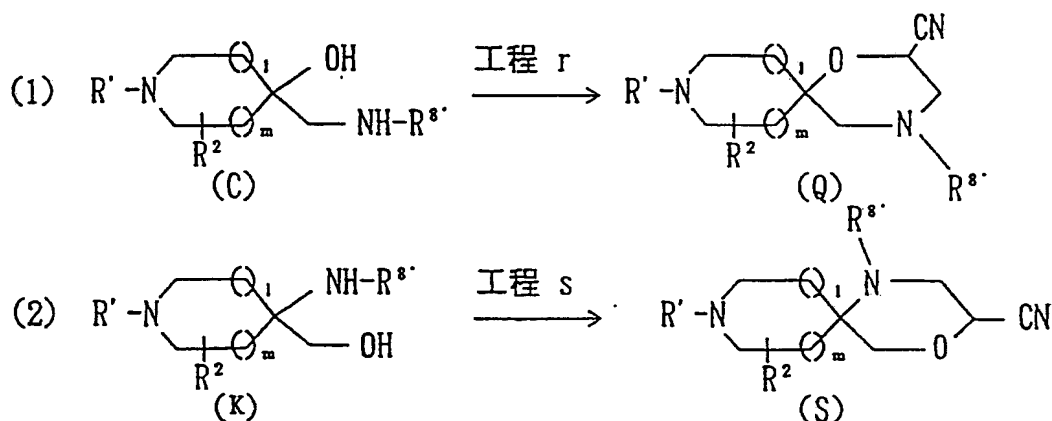
工程oはスピロ環を構成するモルホリン環部にメチルなどのアルキル、ヒドロキメチルなどの置換基 $R^1$ を付加させるための工程であり、化合物(M)をテトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、トルエンなどの溶媒中、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基の存在下に、好ましくは冷却しながらヨウ化メチルなどのハロゲン化アルキル、酸クロリドあるいはベンジルクロルメチルエーテルなどと反応させることにより化合物(O)を得る工程である。

$R^1$ の例としては、アルキル、置換アルキル、カルボニル、オキシカルボニル、カルバモイル、ニトリルなどを挙げることができる。

工程pは工程gと同様の操作により化合物(O)を還元することによって化合物(P)を得る工程である。

工程qの反応は工程f'と同様の操作により行うことができる。

### 製法3:

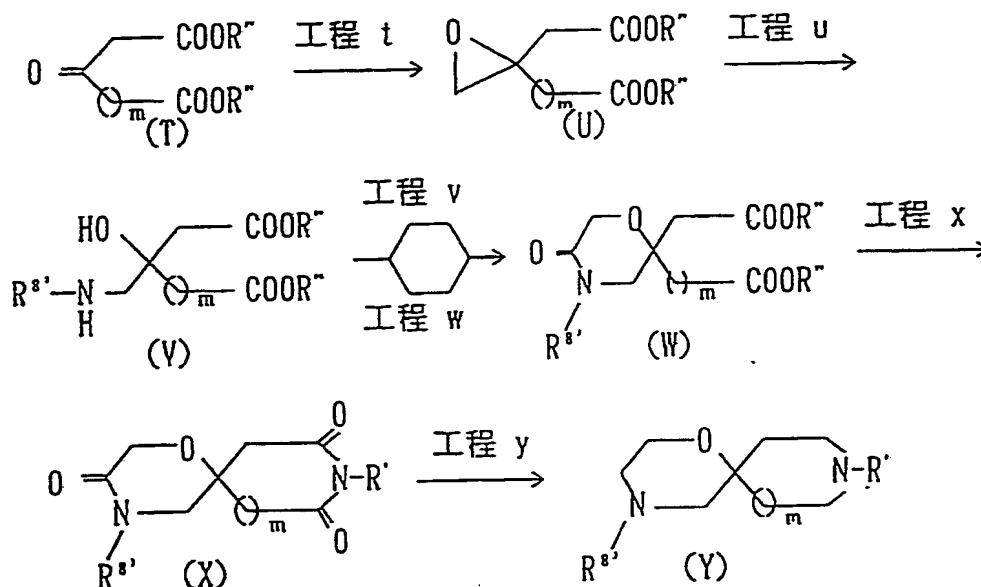


(上記工程中、各記号は前記と同義である。)

工程rおよびsは製法1に従って得られた化合物(C)、または製法2に従って得られた化合物(K)をトルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド中、2-クロロアクリロニトリルと反応させ、次いで、水素化ナトリウム、水

素化カリウムなどの塩基を作用させることによって化合物 (Q) および (S) を得る工程である。

製法 4 :



(上記工程中、各記号は前記と同義である。)

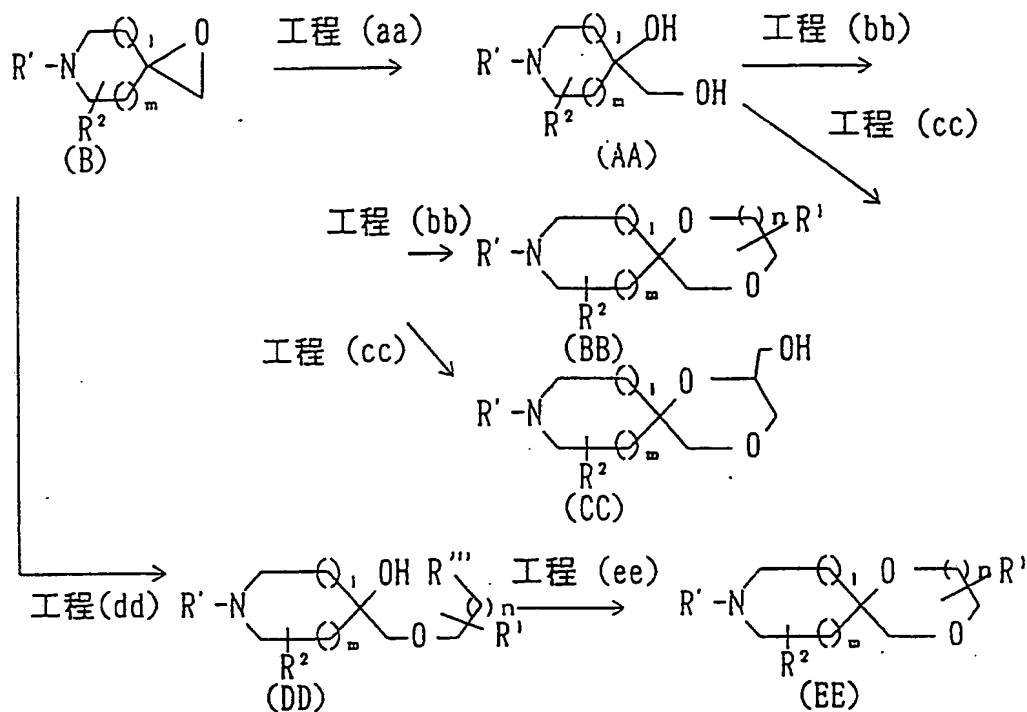
工程 t、u、v または w の反応は製法 1 の工程 a、b、c および e または d および f の各工程の反応と同様の操作により行うことができる。

工程 x はジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの溶媒下、または無溶媒下に化合物 (W) と  $\text{R}^m\text{-NH}_2$  で表わされるアミン化合物を加熱加圧下に反応させることによって化合物 (X) を得る工程である。

工程 y は製法 1 の工程 g の反応と同様の操作により化合物 (X) から化合物 (Y) を得る工程である。

製法 5 :

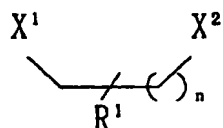
化合物 (V) の中で、X、Y が共に酸素である化合物は以下の工程により製造することができる。



(上記反応工程中、R''' はハロゲン、ヒドロキシ、または保護されたヒドロキシを示し、他の記号は前記と同義である。)

工程(aa)は、化合物 (B) を硫酸、塩酸などの酸の存在下加水分解するか、または酢酸などのカルボン酸と反応後加水分解することによって、化合物(AA)を得る工程である。

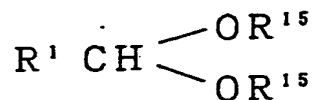
工程(bb)は塩基の存在下、化合物(AA)と一般式



(ここで、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> はハロゲンを示す。) により表わされる化合物とを反応させることにより、あるいはリン酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸などの酸の存在下、一般式



(ここで、 $R^1$  は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。) のアルデヒド、または一般式



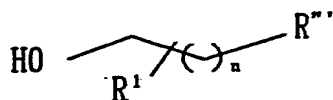
(ここで、 $R^{15}$  はアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。) のケタールと反応させることによって化合物(BB)を得る工程である。

工程(cc)は塩基の存在下、化合物(AA)と式



のエピクロルヒドリンとを反応させることによって化合物(CC)を得る工程である。

工程(dd)は塩基の存在下、化合物(B)と一般式



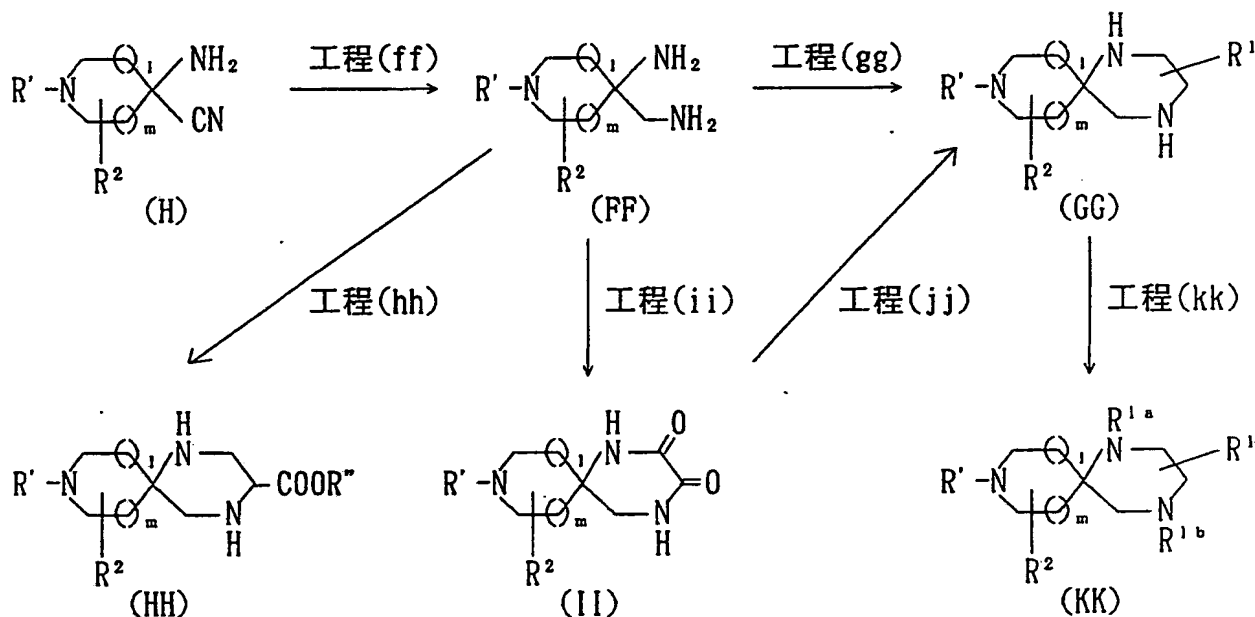
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされるアルコール化合物とを反応させることによって化合物(DD)を得る工程である。

工程(ee)は化合物(DD)の $R''$  がハロゲンを示すとき、塩基の存在下閉環させることにより、または $R''$  が $-OR'''$  ( $R'''$  はヒドロキシ基の保護基を示す。)を示すとき、通常の方法にて脱保護した後、硫酸などの酸触媒を用いて閉環させるか、トシル化、メシル化した後、塩基の存在下閉環させることにより化合物(EE)を得る工程である。

**製法 6 :**

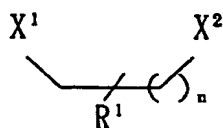
化合物(V)の中でX、Yがともに $-NR^8-$ である化合物は以下の工程により製造することができる。



(上記反応工程中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ は同一または異なって、水素、アルキル、アラルキルまたはアミノ保護基を示す。但し、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ が同時に水素ではない。また、他の記号は前記と同義である。)

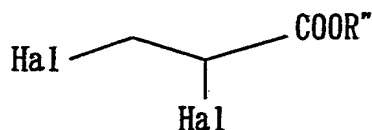
工程 (ff) は化合物 (H) をエタノール、メタノール、プロパノールなどのアルコール類中、酢酸またはアンモニアなどの存在下、ラネーニッケル、パラジウム炭素などを触媒として、必要であれば加温、加圧下に水素添加するか、テトラヒドロフラン、エーテル、トルエン中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウムなどにより還元することにより化合物 (FF) を得る工程である。

工程 (gg) は化合物 (FF) を塩基の存在下、一般式



(ここで、 $X^1$ 、 $X^2$  はハロゲンを示す) により表される化合物と反応させることによって化合物 (GG) を得る工程である。

工程 (hh) は化合物 (FF) を塩基の存在下、式



(ここで、各記号は前記と同義である。)

により表わされる化合物と反応させることによって化合物 (HH) を得る工程である。

工程(ii)は化合物(FF)をシュウ酸のジエステル体と発生するアルコールを除きながら100℃以上、好ましくは150～190℃で反応させるか、塩基の存在下、シュウ酸のハロゲン化物と反応させることにより、化合物(II)を得る工程である。

工程(jj)は工程gと同様の反応操作で化合物(II)より化合物(GG)を得る工程である。

工程(kk)は化合物(GG)をジメチルホルムアミド、ジクロルメタン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、ハロゲン化アルキル、酸クロリド、酸無水物との反応またはジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤存在下、カルボン酸との反応により、化合物(KK)を得る工程である。

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ がメチル基の場合、化合物(GG)をホルマリンとギ酸で処理することによっても化合物(KK)を得ることができる。

また、工程(kk)は前記製法1～4によって得られた化合物(V) (XまたはYが-NH-) に対しても同様に行うことができる。

また、このようにして製造される化合物(V)のスピロ環上の置換基 $R^1$ は以下の反応に従って変換することができる。

(1) スピロ環上の置換基が $\text{---COOR}^3$ の化合物

スピロ環上の置換基が $-COOR^3$ のエステルである化合物は、スピロ環上の置換基が $-CN$ である化合物、例えば、前記化合物(Q)および(S)を硫酸、塩酸などの酸の存在下、対応する $R^3-OH$ により表わされるアルコールと共に加熱還流することにより製造することができる。

(2) スピロ環上の置換基が $-CONH_2$ の化合物

スピロ環上の置換基が $-CONH_2$ のカルバモイルである化合物は、前記のごときスピロ環上の置換基が $-CN$ である化合物に塩酸、硫酸などの酸を作用させ、次いで加水分解することにより製造することができる。

(3) スピロ環上の置換基が $-CH_2NH_2$ の化合物

スピロ環上の置換基が $-CH_2NH_2$ のアミノメチルである化合物は、

- i) スピロ環上の置換基が $-CN$ である上記化合物をメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類中、必要であれば酢酸などの酸またはアンモニアなどのアルカリの存在下、ラネーニッケル、パラジウム-炭素などの金属を触媒とし、常圧または加圧下に水素添加するか、またはエーテル、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムなどを用いて室温または加熱還流下に反応させることにより、
- ii) 上記で得られたスピロ環上の置換基が $-CONH_2$ である化合物をエーテル、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムなどを用いて室温または加熱還流下に反応させることにより製造することができる。

(4) スピロ環上の置換基が $-COOH$ の化合物

スピロ環上の置換基が $-COOH$ のカルボキシである化合物は

- i) スピロ環上の置換基が $-COOR^3$ である化合物を含水アルコール溶媒または水中、塩酸、硫酸などの酸の存在下加熱還流するか、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリの存在下、氷冷または室温下で反応することにより、
- ii) スピロ環上の置換基が $-CN$ である化合物を水中、塩酸、硫酸などの酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリの存在下、加熱還流することに

より、

iii)スピロ環上の置換基が $-CONH_2$ である化合物を含水アルコール溶媒または水中、塩酸、硫酸などの酸または水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリの存在下、加熱還流することによって製造することができる。

(5) スピロ環上の置換基が $-CH_2OH$ の化合物

スピロ環上の置換基が $-CH_2OH$ のヒドロキシメチルである化合物は

i)スピロ環上の置換基が $-COOR^3$ である化合物をエーテル、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムなどを用いて冷却下または室温以下の温度で反応させるか、あるいはエタノールなどのアルコール類中、必要であれば塩化リチウムの存在下、水素化ホウ素ナトリウムを用いて加温下に還元することにより

ii) スピロ環上の置換基が $-COOH$ である化合物を、ジグライム(2-メトキシエチルエーテル)中、ボランを作用させるか、またはエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムなどを用いて室温または加熱還流下に反応させることによって製造することができる。

(6) スピロ環上の置換基が $-CON(R^6)(R^7)$ である化合物

スピロ環上の置換基が $-CON(R^6)(R^7)$ の置換カルバモイルである化合物は、

i)スピロ環上の置換基が $-CONH_2$ の化合物をジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド中、有機または無機塩基の存在下、 $R^6-E$ または $R^7-E$ (Eはハロゲンを示す。)

により表わされるハライド化合物を作用させることにより、

ii) スピロ環上の置換基が $-COOH$ の化合物を塩化メチレン、クロロホルムなどの溶媒中または無溶媒下、チオニルクロライド、五塩化リンなどのハロゲン化剤を必要であれば加熱還流することにより $-COF$ (Fはハロゲンを示す。)により表わされるハライド化合物とし、次いでジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、塩化メチレン、クロロホルムなどの溶媒中または無溶媒下、必要であ

れば有機または無機塩基、あるいは脱酸剤の存在下、 $\text{HN}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ により表わされるアミンを反応することによって製造することができる。

(7) スピロ環上の置換基が $-\text{CH}_2-\text{G}$  ( $\text{G}$ はハロゲンを示す。)である化合物

スピロ環上の置換基が $-\text{CH}_2-\text{G}$ である化合物はスピロ環上の置換基が $-\text{CH}_2\text{OH}$ である化合物をクロロホルムなどの塩素化炭化水素溶媒中または無溶媒下、必要であれば加熱還流下にチオニルクロライド、五塩化リンなどのハロゲン化剤を作用させることにより製造することができる。

(8) スピロ環上の置換基が $-\text{CH}_3$ である化合物

スピロ環上の置換基が $-\text{CH}_3$ である化合物は、

i) スピロ環上の置換基が $-\text{CH}_2-\text{G}$ である化合物をエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムなどを用いて室温または加熱還流下に還元することにより、

ii) スピロ環上の置換基が $-\text{CH}_2\text{OH}$ である化合物をコバルト、酸化バナジウムなどの金属の触媒下、加温加圧下に水素添加することにより製造することができる。

(9) スピロ環上の置換基が $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ である化合物

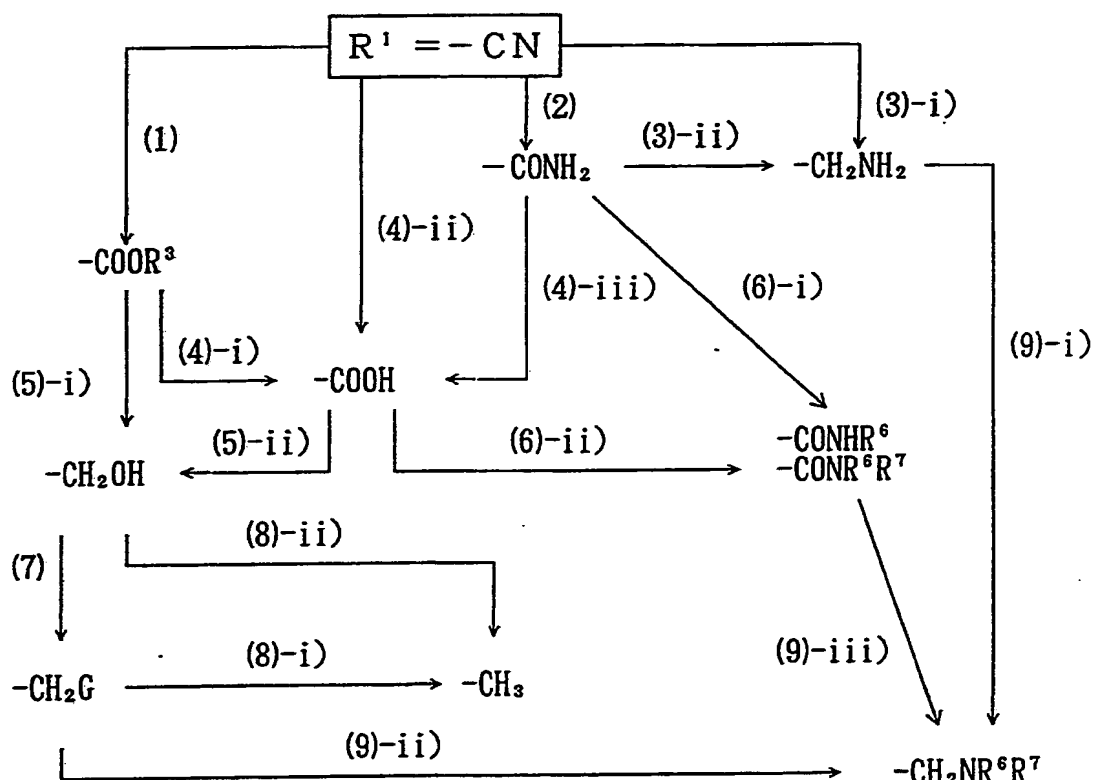
スピロ環上の置換基が $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ の置換アミノメチルである化合物は

i) スピロ環上の置換基が $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ である化合物をジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド中、有機または無機塩基の存在下、 $\text{R}^6-\text{E}$ または $\text{R}^7-\text{E}$  ( $\text{E}$ はハロゲンを示す。)により表わされるハライド化合物を作用させることにより、

ii) スピロ環上の置換基が $-\text{CH}_2-\text{G}$  ( $\text{G}$ はハロゲンを示す。)である化合物をジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、塩化メチレン、クロロホルムなどの溶媒中または無溶媒下、必要であれば有機または無機塩基、あるいは脱酸剤の存在下、 $\text{HN}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ により表わされるアミンを反応することにより、

iii)スピロ環の置換基が $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ である化合物を(5)-ii)と同様の操作で反応することにより製造することができる。

これら置換基 $\text{R}^1$ の変更をフローチャートで示せば下記の通りである。



上記の各製法により得られたスピロ化合物（但し、 $\text{R}^1$ は水素原子ではない）における $\text{R}^1$ は周知ないし公知の方法に従って容易に脱離することができる。また、環中の窒素原子に置換基 $\text{R}^8$ を有するスピロ化合物は $\text{R}^8$ が水素原子である化合物から公知の方法に従って容易に製造することができるし、あるいは $\text{R}^8$ が水素原子の最終化合物（I）に対して当該公知方法を適用することによって $\text{R}^8$ が水素以外である目的化合物（I）を得ることもできる。

このようにして製造されるスピロ化合物（V）は、再結晶法、蒸留、各種クロマトグラフ法などの通常の方法により単離精製することができるが、可能であれば、そのまま次の反応に使用することもできる。

さらに、本発明において使用されるもう一方の合成原料である定義Qなる母核を有するキノロンおよびナフチリジン誘導体は特公昭62-56154号公報、特開平1-199979号公報、特開昭58-103393号公報、特開昭62-187472号公報、特開平3-223283号公報、特開平3-223289号公報などにより記載された方法により合成される。

このようにして得られる本発明の化合物(I)は再結晶、クロマトグラフィーなどのそれ自体公知の方法により、反応混合物から分離、精製することができる。

また、本発明の化合物(I)は常法により無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)、有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸など)、無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、水酸化銅、水酸化亜鉛、水酸化鉄、水酸化金、水酸化銀、水酸化白金、水酸化マンガンなど)、またはアミノ酸(リジン、オルニチン、アルギニン、アラニンなど)と処理することにより薬理学的に許容され得る塩とすることができ、さらに、水和物または各種の溶媒和物とすることもできる。

本発明化合物中、前記のようにキラルな炭素原子を有する場合には、通常ラセミ体として得られる。ラセミ体は常法により光学異性体に分割することができる。そのような光学異性体は光学活性な出発化合物を使用することによっても製造することができる。個々のジアステレオマーは分別再結晶またはクロマトグラフィーによって精製できる。

本発明の化合物を抗菌剤として使用する場合、本発明の化合物の治療上の有効量と有機または無機、固体または液体の薬理学的に許容される担体を加えた慣用製剤の形で経口的、非経口的または外用として投与することができる。

このような製剤としては、たとえば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの固形剤および懸濁剤、シロップ剤、乳剤、リモナーデ剤などの液剤が含まれる。さらに、必要に応じて上記製剤中に補助剤、潤滑剤、その他乳糖、ステアリン酸マグネシウム、白土、ショ糖、コーンスターチ、タルク、ステアリン酸、ゼラチン

ン、寒天、ペクチン、ピーナツ油、カカオ脂、エチレングリコールなどの繁用される添加剤を含有することができる。

本発明の化合物の投与量は患者の年齢、症状によって、あるいは疾病の種類および投与化合物の種類により異なるが、一般に一日あたり1mgないし約40000mgまたはそれ以上の量を患者に投与することができる。本発明の化合物の1回の平均投与量は、約50mg、100mg、250mg、500mg、1000mg、2000mgであり、病原微生物による疾病の治療に用いることができる。

抗菌剤としての本発明の化合物の有用性について、以下の実施例により詳述する。試験化合物として以下のものが用いられる。

化合物A：1-シクロプロピル-6-フルオロ-1，4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-（4-オキサ-1，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル）-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸（実施例18）

化合物B：1-シクロプロピル-6-フルオロ-1，4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-（1-オキサ-4，9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル）-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸（実施例49）

化合物C：1-シクロプロピル-6-フルオロ-1，4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-（6-オキサ-2，9-ジアザスピロ〔4.5〕デク-2-イル）-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸（実施例27）

化合物D：1-シクロプロピル-6-フルオロ-1，4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-（9-オキサ-2，6-ジアザスピロ〔4.5〕デク-2-イル）-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸（実施例23）

対照化合物：9-フルオロ-3-メチル-10-（4-メチル-1-ピペラジニル）-7-オキソ-2，3-ジヒドロ-7H-ピリド〔1.2.3-de〕〔1.4〕ベンズオキサジン-6-カルボン酸（オフロキサシン）

#### 実験例1：抗菌活性（in vitro）

試験化合物のin vitro抗菌力（最小発育阻止濃度、MIC、 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）を日本化学療法学会標準法（Chemotherapy、第29巻、第76～79頁、1981年）に従って測定した。その抗菌スペクトルの結果を表1に示す。

表 1 抗菌活性 (MIC :  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

	化合物 A	化合物 B	化合物 C	化合物 D	対照 化合物
<i>S. aureus</i> FDA 209P	0.025	0.025	0.05	0.05	0.20
<i>S. aureus</i> 1840	0.05	0.025	0.10	0.10	0.78
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228*	0.10	0.10	0.10	0.10	0.20
<i>S. pyogenes</i> E-14*	0.39	0.10	0.20	0.20	0.78
<i>E. faecalis</i> LS-101*	0.10	0.10	0.10	0.10	0.78
<i>S. pneumoniae</i> Type-I*	0.39	0.05	0.20	0.10	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.10	0.78	0.10	0.39	0.05
<i>E. coli</i> T-7	0.012	<0.006	0.025	0.025	0.05
<i>K. pneumoniae</i> DT	0.10	0.20	0.10	0.39	0.025
<i>P. vulgaris</i> IFO 3988	1.56	1.56	1.56	3.13	0.05
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	1.56	1.56	1.56	3.13	0.39
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	0.78	0.78	0.78	1.56	0.20
<i>A. calcoa</i> ATCC 13006	0.10	0.10	0.10	0.20	0.20
<i>C. freundii</i> IFO 12681	0.20	0.20	0.20	0.39	0.05
<i>E. cloacae</i> IFO 12937	1.56	0.78	1.56	3.13	0.39
<i>P. aeruginosa</i> U-31	6.25	3.13	3.13	6.25	1.56

(接種菌量は  $10^6$  個/ml であり、\*印の菌株は 10% 馬血添加培地にて培養させたものを示す。)

#### 実験例 2 : マウスにおける実験的感染に対する保護作用 (in vivo)

実験的感染は、各菌を雄性マウスに腹腔内投与し、培養することによって引き起こした。培養 1 時間後、試験化合物をマウスに経口投与した。各試験化合物の治療効果はプロシーデングス・オブ・ザ・ソサエティ・フォ・エクスペリメンタル・バイオロジィ・アンド・メディスン (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., vol. 57, p261-264, 1944) によるプロビット法により投与後 7 日後の生存率から 50% 有効用量 ( $ED_{50}$ ) により測定された。また、同時に最小発育阻止濃度 (MIC) も測定した。その結果、本発明の化合物は in vivo においても優れた抗菌活性を示した。

### 実験例 3 : 急性毒性

雄性 dd Y マウスを一群 5 匹として用い、実施例 18 の化合物 2000 mg/kg を経口投与したところ、死亡例はなく何ら異常は認められなかった。

上記に示された実験例を含む種々の薬理学的実験により、本発明で得られる一般式 (I) の化合物およびその塩、水和物あるいはそれらの光学異性体は、従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤のグラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ、グラム陽性菌に対して *in vitro* および *in vivo* で増強された効力と広い抗菌作用を有する。また、問題となる副作用がほとんどなく、低毒性を示すことから、抗菌剤として臨床的によりすぐれた有用性が期待される。

本発明の化合物は、特に、メチシリンおよびセフェム耐性黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌などのブドウ球菌、肺炎球菌、陽球菌などのグラム陽性菌に対して非常に強い抗菌力を有し、さらに嫌気性菌、マイコプラズマおよび抗酸菌などにも強い抗菌力を有することから、これらの病原菌によって引き起こされる種々感染症の治療目的にも用いることができる。

以下、製造例および実施例により、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 製造例 1 : 6-ベンジル-1-オキサー-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン

10.4 g の 60% 水素化ナトリウムに氷冷下、トリメチルオキソスルホニウムイオダイド (52.8 g) とジメチルスルホキシド 300 ml の溶液を 1 時間かけて滴下した。反応温度を室温まで上昇させ、1-ベンジル-4-ピペリドン (37.9 g) とジメチルスルホキシド 30 ml の溶液を加えた。室温で 1.5 時間攪拌後、氷水 500 ml 中に注ぎ酢酸エチル (150 ml × 3) で抽出した。水洗乾燥後、減圧下に濃縮し目的物 45.9 g を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.4-2.1(m, 4H), 2.5-2.7(m, 6H), 3.57(s, 2H), 7.2-7.4(m, 5H)

#### 製造例 2 : 1-ベンジル-4-(ベンジルアミノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン

ベンジルアミン 25.7 g とエタノール 150 ml の溶液に製造例 1 で得た 6-ベンジル-1-オキサー-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン 45.9 g を氷冷

下、30分かけて滴下した。50℃で1.5時間攪拌後、減圧下に濃縮し、目的物62.0gを油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.7(m, 4H), 2.2-2.8(m, 4H), 2.55(s, 2H), 3.50(s, 2H), 3.79(s, 2H), 7.26(s, 10H)

製造例3: 4, 9-ジベンジル-3-オキソ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン・塩酸塩

1) 製造例2で得た1-ベンジル-4-(ベンジルアミノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン140g、テトラヒドロフラン500mlおよび水300mlの溶液に、炭酸カリウム62.3gを加え、次いでクロロアセチルクロリド43.1mlを氷冷下30分かけて滴下した。室温で3時間攪拌後、分液し、水層を酢酸エチル400mlで抽出した。有機層を合わせ、水洗、乾燥後、減圧下に濃縮し油状物を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.8(m, 4H), 2.3-2.7(m, 4H), 3.43(s, 2H), 3.50(s, 2H), 4.02(s, 2H), 4.71(s, 2H), 7.1-7.4(m, 10H)

2) 60%水素化ナトリウム21.6gとジメチルホルムアミド100mlの混合物に、1)で得られた油状物とジメチルホルムアミド150mlの溶液を氷冷下1時間かけて滴下した。さらに1.5時間攪拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチル(300ml×3)で抽出した。水洗、乾燥後、減圧下に濃縮し油状物を得た。この油状物をエタノール1リットルに溶解させ、濃塩酸46mlを加え、析出した結晶を濾取し、さらにエタノール300mlより再結晶させて、目的物118gを得た。融点238~239℃

製造例4: 4, 9-ジベンジル-3-オキソ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン・塩酸塩

水素化ナトリウム1.44gとトルエン30mlの混合物に、製造例2で得た1-ベンジル-4-(ベンジルアミノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン9.31gとトルエン30mlの溶液を70℃で20分かけ滴下し、さらに同温度で1.5時間攪拌した。氷冷後、クロル酢酸メチルエステル3.58gとトルエン10mlの溶液を15分かけ滴下し、次いで4時間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ、

分液、水洗した。乾燥後、減圧下に濃縮し、油状物を得た。さらに製造例 3 2) と同様に塩酸塩として精製し、目的物を得た。融点 238~239°C

製造例 5 : 4-ベンジル-3-オキソ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

製造例 3 または 4 で得られた 4, 9-ジベンジル-3-オキソ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン・塩酸塩 118 g、水 100 ml およびメタノール 300 ml の溶液に 10% パラジウム炭素触媒 12 g を加え常圧下に水素添加を行った。理論量の水素を吸収した後、触媒を除き、減圧下にメタノールを留去した。炭酸カリウム 42 g を加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出、乾燥後、減圧下に濃縮し、目的物 75.0 g を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.2-1.6(m, 2H), 1.6-1.9(m, 2H), 2.0(s, 1H), 2.6-2.9(m, 4H), 3.08(s, 2H), 4.22(s, 2H), 4.59(s, 2H), 7.1-7.3(m, 5H)

製造例 6 : 4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

水素化アルミニウムリチウム 2.8 g とテトラヒドロフラン 100 ml の混合物に、製造例 5 で得られた 4-ベンジル-3-オキソ-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 19 g とテトラヒドロフラン 20 ml の溶液を 45 分かけ滴下した。2.5 時間還流後、氷冷下、水 3 ml、20% 水酸化ナトリウム水溶液 2.5 ml、水 9 ml を順次加え、室温で一夜放置した。生成した結晶を濾取し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をクロロホルムで抽出し、水洗、乾燥後、減圧下に濃縮し、油状物を得た。さらにシリカゲルを用いて精製し、目的物 6.60 g を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.3-1.7(m, 2H), 1.7-2.9(m, 2H), 1.96(s, 1H), 2.13(s, 2H), 2.3-2.5(m, 2H), 2.5-3.0(m, 4H), 3.42(s, 2H), 3.6-3.8(m, 2H), 7.25(s, 5H)

製造例 7 : 9-アセチル-4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

製造例 6 で得られた 4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 4.80 g とトルエン 25 ml の溶液に無水酢酸 2.2 ml を氷

冷下加え、室温で1時間攪拌した。氷水50m lを加え、炭酸水素ナトリウム 2.5 gを加えた後、分液した。水層をさらにトルエンで抽出し、トルエン層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下に濃縮し、油状物を得た。さらにシリカゲルを用いて精製し目的物 4. 3 2 gを油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.2-1.6(m, 2H), 1.9-2.1(m, 2H), 2.05(s, 3H), 2.19(s, 2H), 2.3-2.5(m, 2H), 2.8-3.2(m, 1H), 3.3-3.5(m, 2H), 3.42(s, 2H), 3.6-3.8(m, 2H), 4.0-4.2(m, 1H), 7.25(s, 5H)

製造例 8 : 9-アセチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

製造例 7 で得られた 9-アセチル-4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 4. 27 g とエタノール 50 m l の溶液に 10 % パラジウム-炭素触媒 2 g、ヒドラジン 1 水和物 1. 48 g を加え 30 分還流した。触媒を除き、減圧下に濃縮して目的物 2. 68 g を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.2-1.6(m, 2H), 1.9-2.1(m, 2H), 2.0(s, 1H), 2.08(s, 3H), 2.68(s, 2H), 2.8-2.9(m, 2H), 3.0-3.7(m, 5H), 4.1-4.3(m, 1H)

製造例 9 : 5-ベンジル-1-オキサ-5-アザスピロ〔2. 4〕ヘプタン

1-ベンジル-3-ピロリジノンより製造例 1 と同様の方法で目的物が得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.7-2.3(m, 2H), 2.5-2.8(m, 4H), 2.82(s, 2H), 3.62(s, 2H), 7.1-7.3(m, 5H)

製造例 10 : 1-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-(メチルアミノメチル)ピロリジン

製造例 9 で得られた 5-ベンジル-1-オキサ-5-アザスピロ〔2. 4〕ヘプタンとメチルアミンより製造例 2 と同様の方法で目的物が油状物として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.85(t, 2H), 2.3-3.0(m, 6H), 2.44(s, 3H), 3.60(s, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H)

製造例 11 : 2-ベンジル-9-メチル-8-オキソ-6-オキサ-2, 9-ジ

## アザスピロ〔4. 5〕デカン

60%水素化ナトリウム2.18gを乾燥トルエン50mlに懸濁し、製造例10で得られた1-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-(メチルアミノメチル)ピロリジン10gを乾燥トルエン50mlに溶解したものを、50~60℃で1時間かけて滴下し、さらに同温度で1時間攪拌した。クロル酢酸メチル4.38mlを乾燥トルエン40mlに溶解したものを、氷冷下30分で滴下し1.5時間氷冷下攪拌した後、4時間還流した。反応溶液を氷水250mlにわけトルエンで抽出し、乾燥濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し目的物を油状物として4.83g得た。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.6-2.3(m, 2H), 2.5-2.8(m, 4H), 2.96(s, 3H), 3.32(s, 2H), 3.61(s, 2H), 4.25(s, 2H), 7.25(s, 5H)

## 製造例12 : 2-ベンジル-9-メチル-6-オキサ-2, 9-ジアスピロ〔4. 5〕デカン

製造例11で得られた2-ベンジル-9-メチル-8-オキソ-6-オキサ-2, 9-ジアスピロ〔4. 5〕デカンより製造例6と同様の方法で目的物が油状物として得られた。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.8-2.0(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.25-2.36(m, 4H), 2.5-2.8(m, 4H), 3.6-3.8(m, 4H), 7.2-7.3(m, 5H)

## 製造例13 : 9-メチル-6-オキサ-2, 9-ジアスピロ〔4. 5〕デカン

製造例12で得られた2-ベンジル-9-メチル-6-オキサ-2, 9-ジアスピロ〔4. 5〕デカン3.4gとエタノール100mlの溶液に10%パラジウム炭素1gを加え常圧下に水素添加を行った。理論量の水素を吸収した後、減圧下に濃縮し、目的物2.16gを得た。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 2.0-2.6(m, 6H), 2.25(s, 3H), 3.15-3.80(m, 6H)

## 製造例14 : 4-ベンズアミド-1-ベンジル-4-シアノピペリジン

1-ベンジル-4-ピペリドン40gを25%アンモニア水30ml、メタノール35mlの混合溶媒に溶解し、塩化アンモニウム11.4g、シアン化ナトリウム9.5gの水溶液44mlを加え、50℃で一晩加熱攪拌した。メタノー

ルを留去した後、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒留去し、油状物を得た。

この油状物をクロロホルム 250 ml に溶解し、トリエチルアミン 32.3 ml を加え、氷冷攪拌下、塩化ベンゾイル 29.8 g を滴下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色粉末の目的物 48.7 g を得た。融点 166 ~ 167 °C

製造例 15 : 4-ベンズアミド-1-ベンジル-4-エトキシカルボニルピペリジン

製造例 14 で得られた 4-ベンズアミド-1-ベンジル-4-シアノピペリジン 21 g をエタノール 350 ml に溶解し、濃硫酸 15 ml を加え 20 時間加熱還流した。エタノールを濃縮し、水 200 ml を加え、炭酸カリウムを加え中和した。クロロホルムにて抽出し、クロロホルム層を水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、白色粉末の目的物 16.1 g を得た。融点 104 ~ 105 °C

製造例 16 : 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン

水素化アルミニウムリチウム 3.8 g をテトラヒドロフラン 300 ml に懸濁させ氷冷下、製造例 15 で得られた 4-ベンズアミド-1-ベンジル-4-エトキシカルボニルピペリジン 16.1 g のテトラヒドロフラン溶液 150 ml を滴下した。反応混合物を一晩加熱還流した。氷冷下、少量の水と 15 % 水酸化ナトリウム水溶液を加え不溶物を濾過、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、無色プリズム晶の目的物 12.8 g を得た。融点 83 ~ 84 °C

製造例 17 : 1-ベンジル-4-(N-ベンジル)クロルアセトアミド-4-クロルアセトキシメチルピペリジン

製造例 16 で得られた 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン 8.2 g をクロロホルム 150 ml に溶解し、トリエチルアミン 11.8 ml を加え、氷冷下、塩化クロルアセチル 8.96 g を滴下、室温で一

晩攪拌した。反応混合物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、淡黄色油状物の目的物 9.6 g を得た。

製造例 18 : 1, 9-ジベンジル-2-オキソ-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン

製造例 17 で得られた 1-ベンジル-4-(N-ベンジル)クロルアセトアミド-4-クロルアセトキシメチルピペリジン 264 mg をベンゼン 10 ml に溶解し、粉末水酸化カリウムと中性アルミナ 1 : 1 混合物 450 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾過、濾液を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、淡黄色油状物の目的物 141 mg を得た。

製造例 19 : 1, 9-ジベンジル-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン

水素化アルミニウムリチウム 60 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に懸濁させ、氷冷下に、製造例 18 で得られた 1, 9-ジベンジル-2-オキソ-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン 280 mg のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、一晩加熱還流した。氷冷下、少量の水と 15% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾過し、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、無色プリズム晶の目的物 200 mg を得た。融点 93~94°C

製造例 20 : 7-ベンジル-2, 4-ジオキソ-1, 3, 7-トリアザスピロ〔4.4〕ノナン

1-ベンジル-3-ピロリドン 20.9 g、シアン化ナトリウム 8.7 g 及び炭酸アンモニウム 34.4 g を 50% エタノール水溶液 200 ml にとかし、150°C で一晩加熱した。エタノールを減圧留去した後、残渣をクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-メタノール 10 : 1）により精製し、目的物 18 g を得た。

製造例 21 : 1-ベンジル-3-ベンズアミド-3-メトキシカルボニルピロリジン

製造例 20 により得られた 7-ベンジル-2, 4-ジオキソ-1, 3, 7-トリアザスピロ〔4. 4〕ノナン 18 g を 4 規定水酸化ナトリウム 183 ml に懸濁させ 36 時間還流した。氷冷下反応混合物に濃塩酸を加え酸性にした後、減圧乾固させた。残渣に乾燥メタノール 100 ml を加え、さらに氷冷下、塩化チオニル 13 ml を滴下し、室温で一晩攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣をテトラヒドロフラン-水 (2 : 3) 500 ml にとかした。炭酸カリウム 150 g を加えアルカリ性とした後、氷冷下塩化ベンゾイル 28 ml を滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 : クロロホルム-メタノール 95 : 5) により精製し、目的物 14.6 g を得た。

製造例 22 : 1-ベンジル-3-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン

水素化アルミニウムリチウム 4.1 g をテトラヒドロフラン 150 ml に懸濁させ、氷冷下、製造例 21 により得られた 1-ベンジル-3-ベンズアミド-3-メトキシカルボニルピロリジン 14.6 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下した。12 時間還流した後、氷冷下、水 4 ml、15% 水酸化ナトリウム 4 ml、水 13 ml を順次加えた。生成した沈殿を濾別し、濾液を濃縮し、粗の目的物 12.5 g を得た。

製造例 23 : 2, 6-ジベンジル-7-オキソ-9-オキサ-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン

製造例 22 により得られた 1-ベンジル-3-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン 12.5 g をテトラヒドロフラン 50 ml 及び水 50 ml にとかし、炭酸カリウム 30.2 g、次いで氷冷下、塩化クロロアセチル 8.7 ml を滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、氷冷下 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 4.4 ml を滴下、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで抽出し、有機

層は飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液n-ヘキサン-酢酸エチル 1:1）にて精製し、目的物6.8gを得た。

製造例24: 2, 6-ジベンジル-9-オキサー-2, 6-ジアザスピロ〔4.5〕デカン

水素化アルミニウムリチウム1.2gのテトラヒドロフラン90ml懸濁液に氷冷下、製造例23にて得られた2, 6-ジベンジル-7-オキソ-9-オキサー-2, 6-ジアザスピロ〔4.5〕デカン6.9gのテトラヒドロフラン10ml溶液を滴下、一晚還流した。氷冷下、水1.2ml、15%水酸化ナトリウム水溶液1.2ml、水3.6mlを順次加え沈殿を濾別した。濾液を濃縮し、粗の目的物5.2gを得た。

製造例25: 4-アミノ-4-アミノメチル-1-ベンジルピペリジン

水素化アルミニウムリチウム795mgを無水テトラヒドロフラン30mlに懸濁させ氷冷下、4-アミノ-1-ベンジル-4-シアノピペリジン3gの無水テトラヒドロフラン30ml溶液を滴下し、室温で3時間攪拌した。氷冷下少量の水と15%水酸化ナトリウム水溶液を加え不溶物を濾去した。濾液を濃縮し、目的物2.99gを得た。

製造例26: 9-ベンジル-2, 3-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5.5〕ウンデカン

製造例25で得られた4-アミノ-4-アミノメチル-1-ベンジルピペリジン2.99gとシュウ酸ジエチル2.2gをエタノールを除きながら180℃で3.5時間加熱した。放冷後ベンゼンを加え析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄後減圧乾燥し、目的物826mgを得た。

製造例27: 9-ベンジル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5.5〕ウンデカン

水素化アルミニウムリチウム167mgを無水テトラヒドロフラン30mlに懸濁させ氷冷下、製造例26で得られた9-ベンジル-2, 3-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5.5〕ウンデカン600mgを加え一晚加熱還流した。氷冷下少量の水及び15%水酸化ナトリウム水溶液を加え不溶物を濾去、濾

液を濃縮し、目的物 540 mg を得た。

製造例 28 : 9-ベンジル-4-第3級-ブトキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

製造例 27 で得られた 9-ベンジル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 540 mg をクロロホルム 5 ml に溶かし、ジ-第3級-ブチルジカルボネート 528 mg を加え室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：トリエチルアミン = 20 : 1 : 0. 1）し、目的物 308 mg を得た。

製造例 29 : 4-第3級-ブトキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン・2酢酸塩

製造例 28 で得られた 9-ベンジル-4-第3級-ブトキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 690 mg を酢酸 14 ml に溶かし、20%水酸化パラジウム炭素 70 mg を加え、水素気流下 60℃で一晩加熱攪拌した。不溶物を濾去した後溶媒を留去し、目的物 710 mg を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.38(s, 9H), 1.52(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.90(s, 6H), 2.67(m, 2H), 3.00(m, 4H), 3.12(s, 2H), 3.23(m, 2H)

製造例 30 : 9-ベンジル-1, 4-ジメチル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

製造例 27 で得られた 9-ベンジル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 1. 3 g を 37%ホルムアルデヒド溶液 8 ml、ギ酸 4 ml 中、100℃で2時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、残渣を水に溶かし炭酸水素ナトリウムで中和後、クロロホルムで抽出した。水洗後硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し、目的物 1. 16 g を得た。

製造例 31 : 1, 4-ジメチル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

製造例 30 で得られた 9-ベンジル-1, 4-ジメチル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 1. 16 g を酢酸 15 ml に溶かし、20%水酸

化パラジウム炭素 200 mg を加え、水素気流下 60 °C で一晩加熱攪拌した。不溶物を濾去後溶媒を留去し、残渣をアンバーライト IRA-400 で処理し、目的物 519 mg を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.60(m, 2H), 1.73(m, 4H), 2.24(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.40(m, 2H), 2.70(m, 4H), 3.95(m, 2H)

製造例 32 : 3-ベンズアミド-1-ベンジル-3-シアノピペリジン

1-ベンジル-3-ピペリドンより製造例 14 と同様の方法により目的物を得た。

製造例 33 : 3-ベンズアミド-1-ベンジル-3-エトキシカルボニルピペリジン

製造例 32 で得られた 3-ベンズアミド-1-ベンジル-3-シアノピペリジンより製造例 15 と同様の方法により目的物を得た。

製造例 34 : 1-ベンジル-3-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピペリジン

製造例 33 で得られた 3-ベンズアミド-1-ベンジル-3-エトキシカルボニルピペリジンより製造例 16 と同様の方法により目的物を得た。

製造例 35 : 1-ベンジル-3-(N-ベンジル)クロルアセトアミド-3-クロルアセトキシメチルピペリジン

製造例 34 で得られた 1-ベンジル-3-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピペリジンより製造例 17 と同様の方法により目的物を得た。

製造例 36 : 1, 8-ジベンジル-2-オキソ-4-オキサ-1, 8-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン

製造例 35 で得られた 1-ベンジル-3-(N-ベンジル)クロルアセトアミド-3-クロルアセトキシメチルピペリジンより製造例 18 と同様の方法により目的物を得た。

製造例 37 : 1, 8-ジベンジル-4-オキサ-1, 8-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン

製造例 36 で得られた 1, 8-ジベンジル-2-オキソ-4-オキサ-1, 8

ージアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンより製造例 19 と同様の方法により目的物を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.50-1.77(m, 3H), 1.88(dt, 2H), 2.19(d, 1H), 2.41-2.57(m, 2H), 2.79(t, 2H), 3.45(s, 2H), 3.54-3.67(m, 3H), 3.77(q, 2H), 3.91(d, 1H), 7.22-7.30(m, 10H)

製造例 38 : 1, 9-ジベンジル-3-メチル-2-オキソ-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

製造例 18 で得られた 1, 9-ジベンジル-2-オキソ-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 1.4 g をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解した。-70℃で 1.5 M リチウムジイソプロピルアミドモノテトラヒドロフラン錯体シクロヘキサン溶液 5.3 ml を滴下し、-10℃まで昇温した後、再び-70℃まで冷却し、ヨウ化メチル 681 mg を滴下した。さらに、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水の中に注ぎクロロホルムで抽出した。有機層は水・食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し油状物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル=3：7）にて精製し、目的物 808 mg を得た。

製造例 39 : 1, 9-ジベンジル-3-メチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

製造例 38 で得られた 1, 9-ジベンジル-3-メチル-2-オキソ-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 1.4 g をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、水素化アルミニウムリチウム 168 mg を加え、16 時間加熱還流した。氷冷下少量の水、15%水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾別後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 ヘキサン：酢酸エチル=1:1）により精製し、目的物 922 mg を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.05-1.10(d, 3H), 1.23-1.27(m, 1H), 1.05-1.80(m, 1H), 2.05-2.45(m, 6H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.85-2.95(m, 1H), 3.04-3.09(d, 1H), 3.21-3.22(d, 1H), 3.46-3.60(m, 3H), 4.17-4.23(m, 2H), 7.15-7.35(m, 10H)

製造例 40 : 1, 9-ジベンジル-3-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

製造例 18 で得られた 1, 9-ジベンジル-2-オキソ-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 7. 0 g をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解した。-70℃に冷却し、1. 5 M リチウムジイソプロピルアミドモノテトラヒドロフラン錯体溶液を滴下した。-20℃まで昇温した後、再び-70℃に冷却し、ベンジルククロメチルエーテル 4 g を滴下し、さらに、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層は水・食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的物 6. 1 g を得た。

製造例 41 : 1, 9-ジベンジル-3-ベンジルオキシメチル-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

製造例 40 で得られた 1, 9-ジベンジル-3-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 6. 4 g をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、水素化アルミニウムリチウム 1 g を加え終夜還流した。氷冷下、水 1 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml および水 3 ml を加え、不溶物を濾別後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的物 3. 36 g を得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 1.25-1.40(m, 1H), 1.60-1.80(m, 1H), 2.05-2.35(m, 4H), 2.40-2.50(m, 2H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.80-2.90(m, 1H), 3.05-3.15(d, 1H), 3.25-3.40(m, 2H), 3.40-3.60(m, 3H), 3.60-3.80(m, 1H), 4.20-4.30(q, 2H), 4.40-4.60(q, 2H), 7.20-7.45(m, 15H)

製造例 42 : 9-ベンジル-2-シアノ-4-メチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン

製造例 2 と同様の方法により、6-ベンジル-1-オキサ-6-アザスピロ〔2. 5〕オクタンとメチルアミンより得られた 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(メチルアミノメチル)ピペリジン 25. 6 g を 2-クロロアクリロニトリル 10. 5 g のトルエン 70 ml 溶液に加え、40℃にて 4 時間攪拌した。濃縮後、

ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、60%水素化ナトリウム 4.80 g とジメチルホルムアミド 20 ml の混合物に氷冷下、40 分かけて加えた。同温度にて 30 分攪拌し、氷水 300 ml に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水洗、乾燥後濃縮した。残留物をメタノール 20 ml に溶解し、氷冷下に硫酸 5.4 ml を加えた。同温度にて 30 分攪拌し、氷水 300 ml に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。酢酸エチルにて抽出し、水洗、乾燥後濃縮し、油状物を得た。さらにシリカゲルを用いて精製し、目的物を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.6-2.0(m, 4H), 2.2-2.7(m, 7H), 2.35(s, 3H), 3.17(d, J=8Hz, 1H), 3.50(s, 2H), 4.05(t, J=4Hz, 1H), 7.29(s, 5H)

製造例 43 : 3-シアノー-1-ジフェニルメチル-3-トリメチルシリルオキシアゼチジン

1-ジフェニルメチル-3-アゼチジノン 25.2 g をクロロホルム 200 ml に溶解し、氷冷下塩化アルミニウム 0.5 g 次いでトリメチルシリルニトリル 15.6 ml を加えた。室温にて 4 日間攪拌後、水、次いで飽和重曹水を加えアルカリ性とした。不溶物を除き、クロロホルムで抽出した。乾燥後、減圧下に濃縮し、ヘキサンを加え結晶性の目的物を得た。

製造例 44 : 3-アミノメチル-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシアゼチジン

水素化アルミニウムリチウム 12.2 g とテトラヒドロフラン 400 ml の混合物に製造例 43 で得られた 3-シアノー-1-ジフェニルメチル-3-トリメチルシリルオキシアゼチジン 43.2 g を氷冷下に加え、同温度にて 1 時間、室温にて 6 時間攪拌した。氷冷後、水 12 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液 12 ml、水 36 ml を順次加えた後、一夜放置した。析出した不溶物を除き、濃縮後、クロロホルムにて抽出した。乾燥後、減圧下に濃縮して目的物を得た。融点 143 ~ 145 °C

製造例 45 : 3-(ベンゾイルアミノメチル)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシアゼチジン

製造例 44 で得られた 3-アミノメチル-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロ

キシアゼチジン 24.7 g をテトラヒドロフラン 120 ml に溶解し、炭酸カリウム 12.7 g と水 60 ml の溶液を加えた。この混合物中にベンゾイルクロリド 14.2 g を氷冷下に 20 分かけて滴下した。同温度で 1 時間、さらに室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧下に濃縮して目的物を得た。融点 170 ~ 172 °C

製造例 46 : 3 - (ベンジルアミノメチル) - 1 - ジフェニルメチル - 3 - ヒドロキシアゼチジン

水素化アルミニウムリチウム 6.68 g とテトラヒドロフラン 200 ml の混合物に、製造例 45 で得られた 3 - (ベンゾイルアミノメチル) - 1 - ジフェニルメチル - 3 - ヒドロキシアゼチジン 32.8 g を氷冷下に 20 分かけて加えた。室温にて 2 時間、さらに 2 時間還流した。氷冷後、水 7 ml、15 % 水酸化ナトリウム水溶液 7 ml、水 20 ml を順次加えた後、一夜放置した。析出した不溶物を除き、濃縮後、クロロホルムにて抽出し、乾燥後、減圧下に濃縮して目的物を得た。融点 110 ~ 112 °C

製造例 47 : 8 - ベンジル - 2 - ジフェニルメチル - 7 - オキソ - 5 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [3.5] ノナン・1 エタノール和物

1) 製造例 3-1) と同様にして、製造例 46 で得られた 3 - (ベンジルアミノメチル) - 1 - ジフェニルメチル - 3 - ヒドロキシアゼチジンより、3 - (N - ベンジル - N - クロロアセチルアミノメチル) - 1 - ジフェニルメチル - 3 - ヒドロキシアゼチジンを得た。融点 144 ~ 145 °C

2) 60 % 水素化ナトリウム 3.69 g とジメチルホルムアミド 100 ml の混合物に、1) で得られた 3 - (N - ベンジル - N - クロロアセチルアミノメチル) - 1 - ジフェニルメチル - 3 - ヒドロキシアゼチジン 33.4 g を氷冷下に加えた。同温度にて 1 時間攪拌後、氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。水洗、乾燥後、減圧下に濃縮し油状物を得た。さらにシリカゲルを用いて精製し、濃縮後、エタノールを加え、析出した結晶を濾取し目的物を得た。融点 72 ~ 74 °C

製造例 48 : 8 - ベンジル - 7 - オキソ - 5 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [3.5] ノナン

製造例 47-2) で得られた 8-ベンジル-2-ジフェニルメチル-7-オキソ-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナン・1 エタノール和物 30.4 g をエタノール 100 ml と酢酸 50 ml の溶液に溶解し、10%パラジウム-炭素触媒 10 g を加え常圧下に水素添加を行った。理論量の水素を吸収した後、触媒を除き、減圧下に溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水にて抽出し、水層をアンモニア水にてアルカリ性とした。クロロホルムにて抽出し、乾燥後、減圧下に濃縮し、目的物を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.94(s, 1H), 3.25(d, J=9Hz, 2H), 3.47(s, 2H), 3.71(d, J=9Hz, 2H), 4.24(s, 2H), 4.60(s, 2H), 7.29(s, 5H)

製造例 49 : 8-ベンジル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナン

水素化アルミニウムリチウム 0.57 g とテトラヒドロフラン 10 ml の混合物に、製造例 48 で得られた 8-ベンジル-7-オキソ-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナン 2.32 g とテトラヒドロフラン 5 ml の溶液を加え、2 時間還流した。氷冷後、水 0.5 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml、水 2 ml を順次加えた後、一夜放置した。析出した不溶物を除き、濃縮後、クロロホルムにて抽出し、乾燥後、減圧下に濃縮して油状物を得た。さらにシリカゲルを用いて精製し、目的物を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.1-2.3(m, 2H), 2.60(s, 2H), 2.90(s, 1H), 3.3-3.7(m, 8H), 7.30(s, 5H)

製造例 50 : 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジン

6-ベンジル-1-オキサ-6-アザスピロ〔2. 5〕オクタン 10.2 g を水 100 ml に懸濁し濃硫酸 2.7 ml を氷冷下滴下した。室温で 7 時間攪拌し、アンモニア水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し目的物を得た。融点 60~63°C

製造例 51 : 8-ベンジル-1, 3-ジオキサ-8-アザスピロ〔4. 5〕デカン

製造例 50 で得られた 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル

ピペリジン 2.4 g、パラホルムアルデヒド 1.4 g および 85%リン酸 14 g の混合物を 100℃で 7 時間攪拌した。反応液を冷却し水を加え炭酸カリウムで中和した。クロロホルムで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的物を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.6-1.9(m, 4H), 2.4-2.6(m, 4H), 3.5(s, 2H), 3.6(s, 2H), 4.98(s, 2H), 7.2-7.4(m, 5H)

製造例 52 : 8-ベンジル-2-メチル-1, 3-ジオキサ-8-アザスピロ〔4.5〕デカン

パラトルエンスルホン酸 1 水和物 2.26 g をトルエン 50 ml に溶かし還流し水抜きをし、減圧濃縮し、製造例 50 で得られた 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジン 2.21 g、アセタール 5 g および ジオキサン 50 ml の混合物を 4 時間攪拌還流した。反応液を濃縮し水を加え炭酸カリウムで中和した。メチレンクロライドで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的物を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.37(d, J=5Hz, 3H), 1.6-1.8(m, 4H), 2.2-2.7(m, 4H), 3.5(s, 2H), 3.65(dd, J=12Hz, 7Hz, 2H), 5.1(q, J=5Hz, 2H), 7.1-7.4(m, 5H)

製造例 53 : 2-メチル-1, 3-ジオキサ-8-アザスピロ〔4.5〕デカン

製造例 52 で得られた 8-ベンジル-2-メチル-1, 3-ジオキサ-8-アザスピロ〔4.5〕デカン 1.7 g をエタノール 30 ml に溶かし 10%パラジウム-炭素触媒 1 g を加え水素添加した。反応終了後、触媒を除き減圧濃縮し目的物を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39(d, J=5Hz, 3H), 1.6-1.8(m, 4H), 1.8-1.9(b, 1H), 2.6-3.2(m, 4H), 3.7(dd, J=12Hz, J=7Hz, 2H), 5.1(q, J=5Hz, 2H)

製造例 54 : 1, 9-ジベンジル-3-メトキシメチル-2-オキソ-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン

製造例 18 で得られた 1, 9-ジベンジル-2-オキソ-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン 5.9 g をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解した。-70℃で 1.5 M リチウムジイソプロピルアミドモノテトラヒドロ

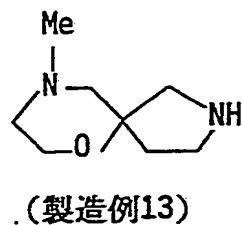
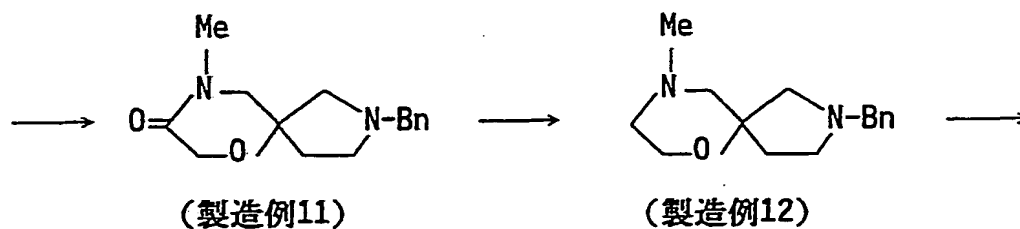
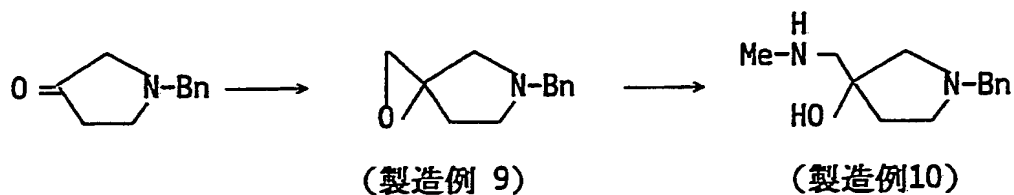
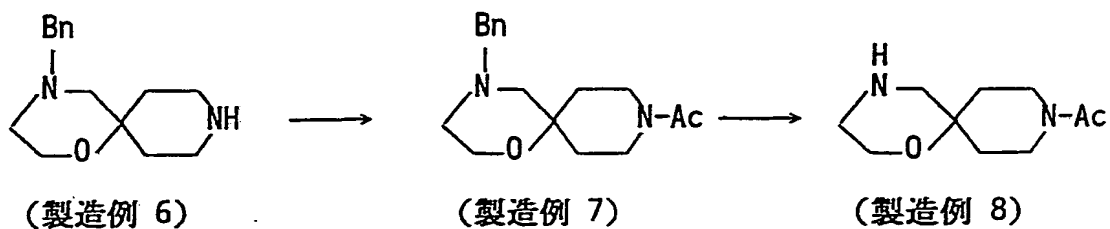
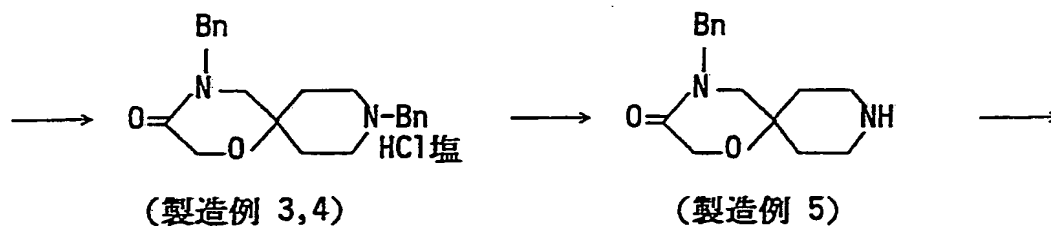
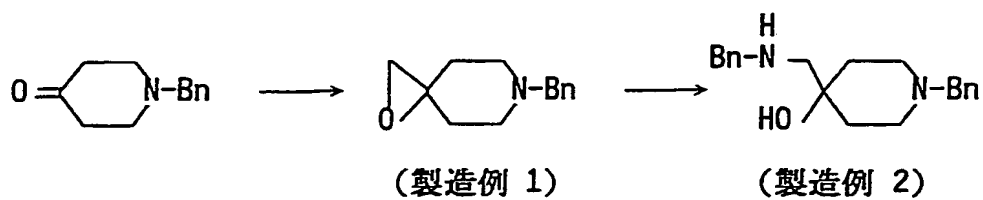
フラン錯体シクロヘキサン溶液 16.9 ml を滴下し、 $-10^{\circ}\text{C}$  まで昇温した後、再び  $-70^{\circ}\text{C}$  まで冷却し、クロロメチルメチルエーテル 1.54 ml を滴下した。さらに、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水の中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層は水、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物 6.0 g を得た。

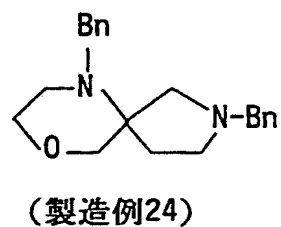
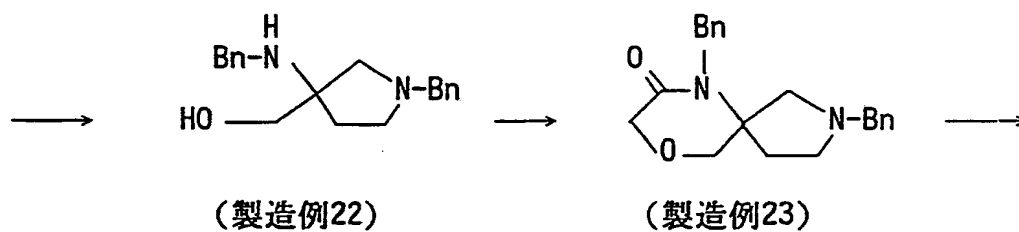
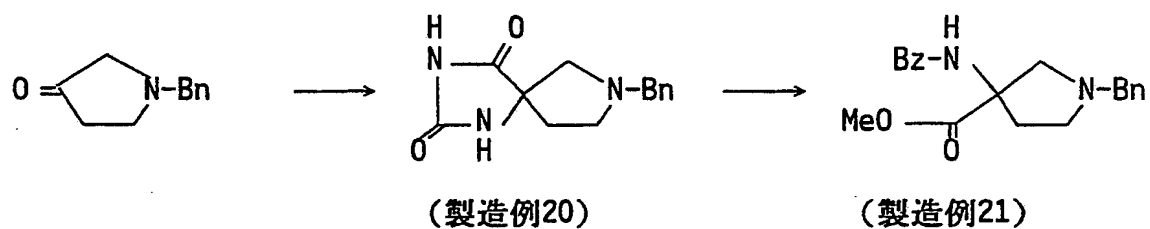
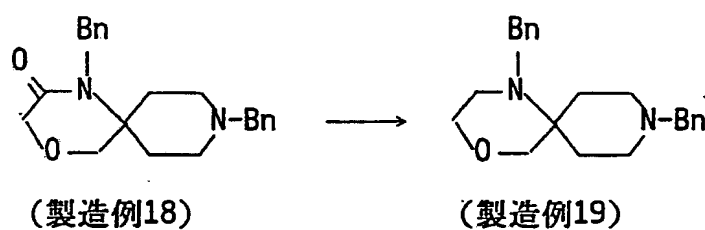
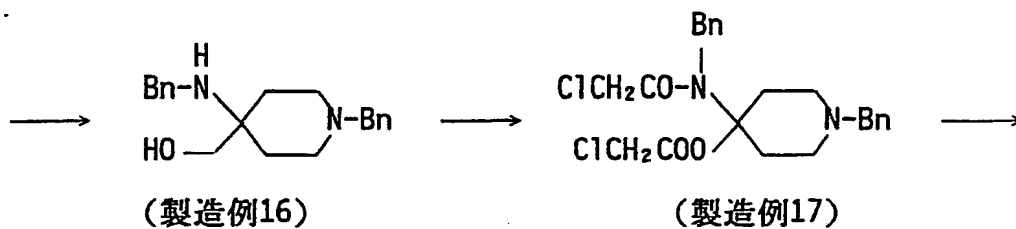
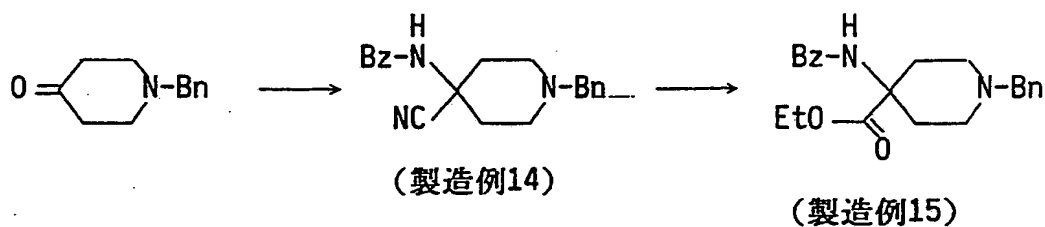
製造例 55 : 1, 9-ジベンジル-3-メトキシメチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン

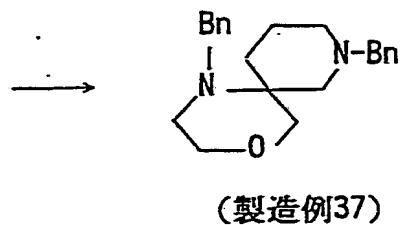
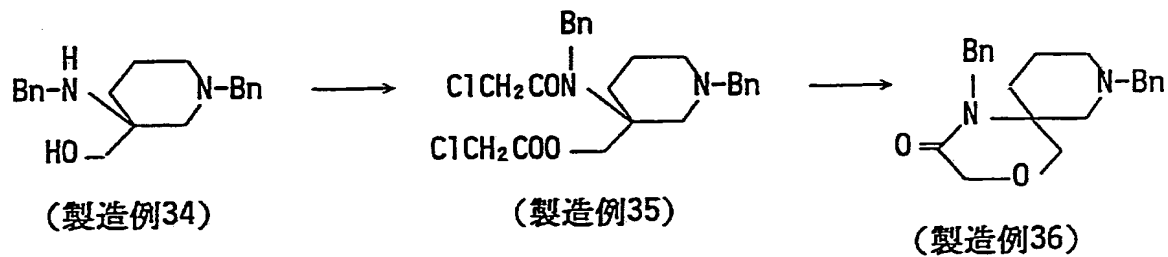
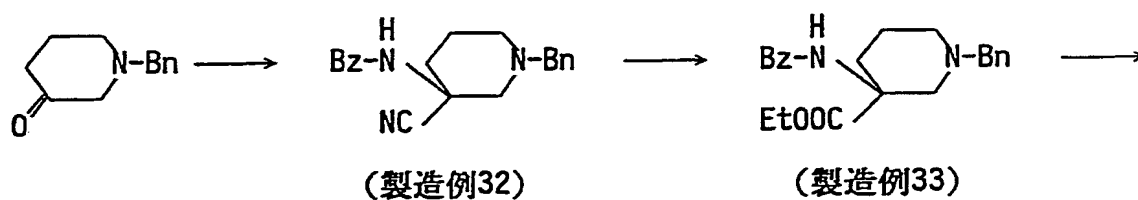
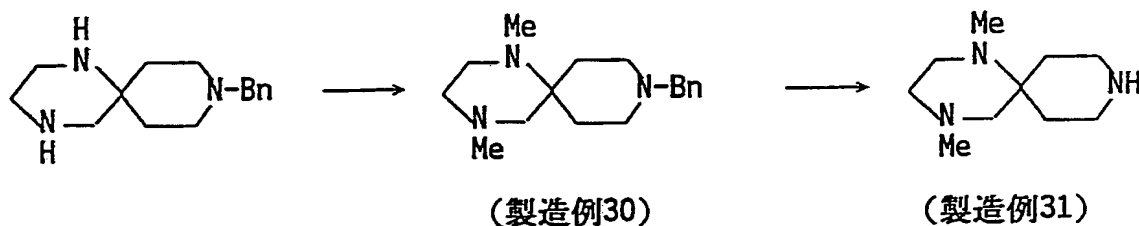
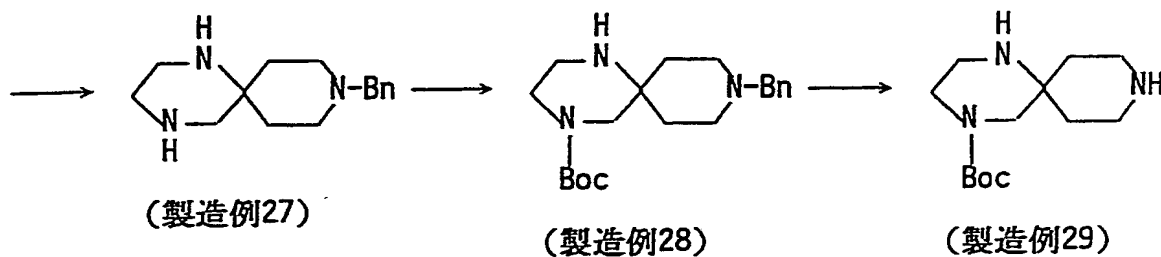
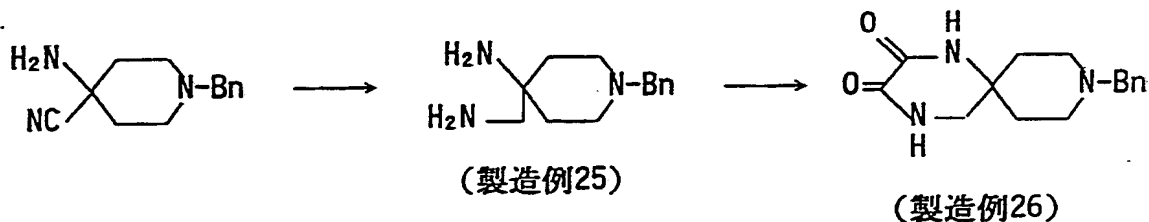
製造例 54 で得られた 1, 9-ジベンジル-3-メトキシメチル-2-オキソ-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン 5.0 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、水素化アルミニウムリチウム 1.218 g を加え 36 時間加熱還流した。氷冷下、少量の水、15% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾別後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 1：1）により精製して、目的物 2.74 g を得た。

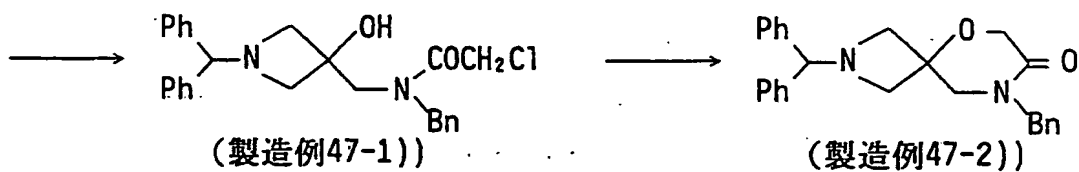
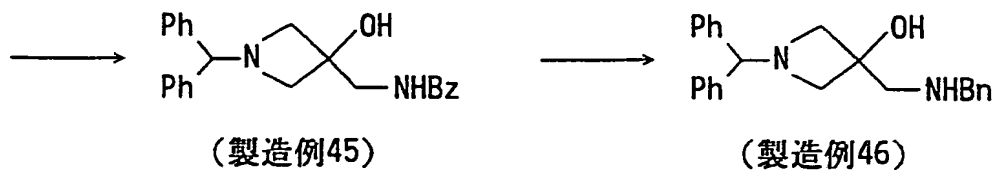
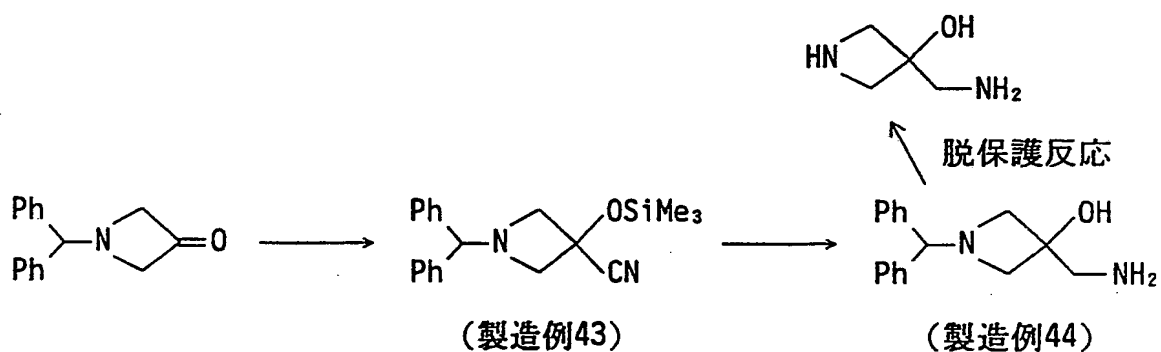
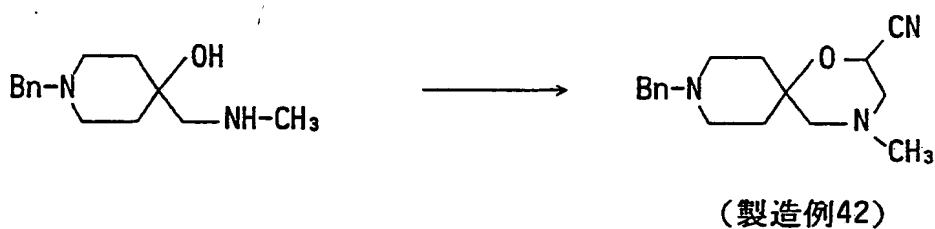
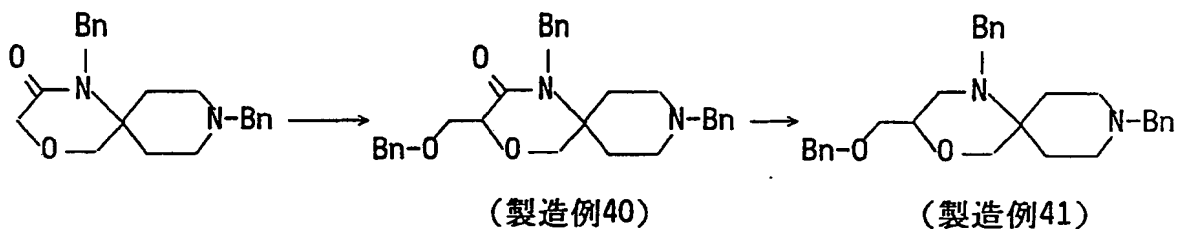
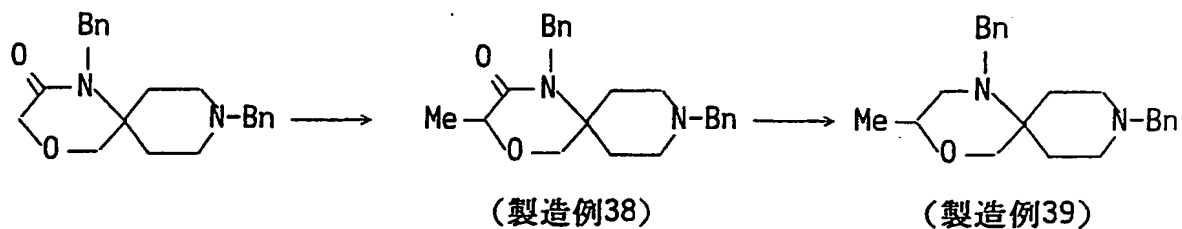
NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25-1.35(m, 1H), 1.75-1.85(m, 1H), 2.10-2.30(m, 4H), 2.40-2.50(m, 2H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.85-2.95(m, 1H), 3.10-3.20(d, 1H), 3.25-3.40(m, 6H), 3.45-3.60(q, 2H), 3.65-3.75(m, 1H), 4.20-4.30(m, 2H), 7.20-7.40(m, 10H)

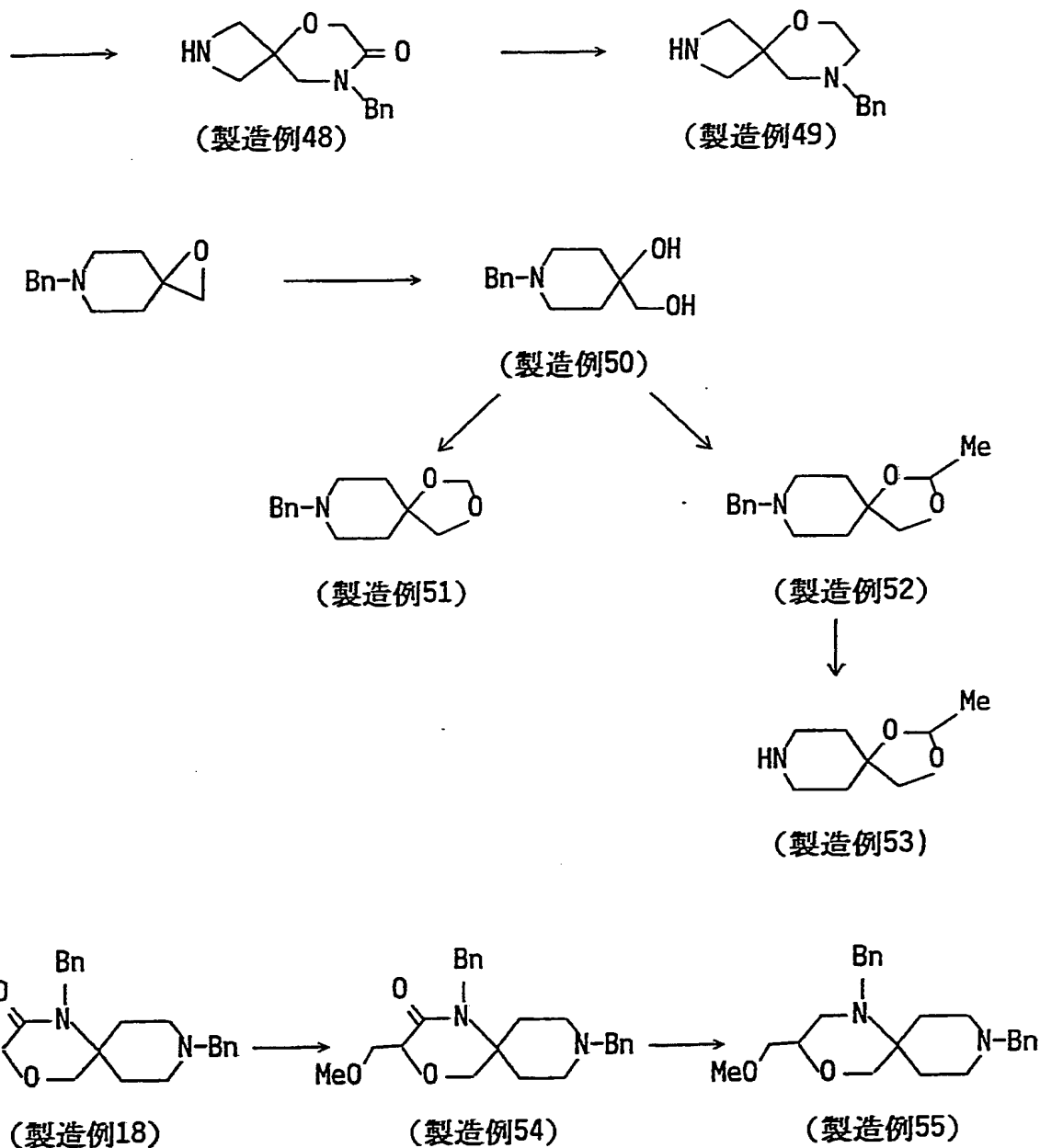
なお、参考のために上記製造例に係る化合物の化学構造式を下記に示す。





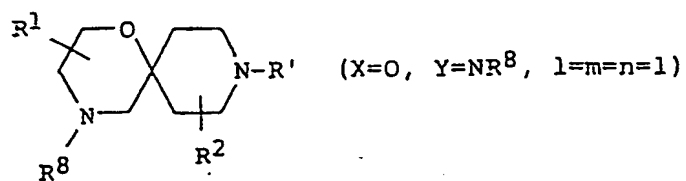






また、製造例1～55のいずれかの方法を用いることによって以下の原料化合物を合成することができる。

表 2




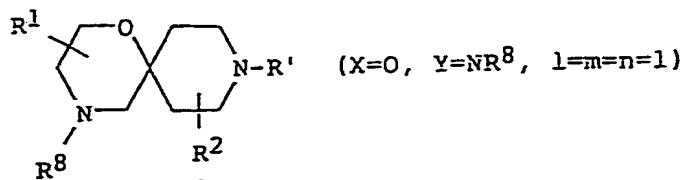
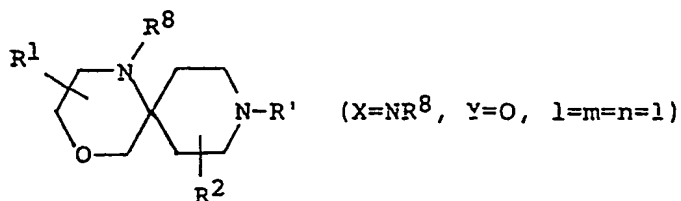
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R'
1	H	H	H	H
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H
4	H	H	 -CH <sub>2</sub>	H
5	2-CN	H	H	H
6	2-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	H
7	2-COOH	H	H	H
8	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	H
9	2-CONH <sub>2</sub>	H	H	H
10	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	H
11	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	H
12	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
13	2-CH <sub>2</sub> -F	H	H	H
14	2-CH <sub>3</sub>	H	H	H
15	2-CN	H	CH <sub>3</sub>	H

表 3



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R'
1 6	2-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
1 7	2-COOH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 8	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 9	2-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 0	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 1	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 2	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 3	2-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	H
2 4	2-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H

表 4




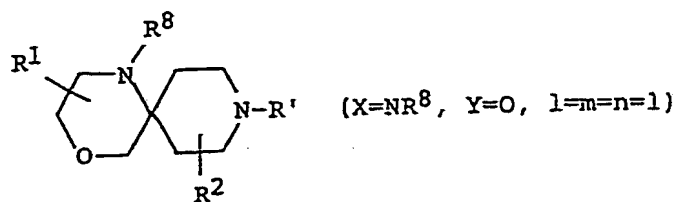
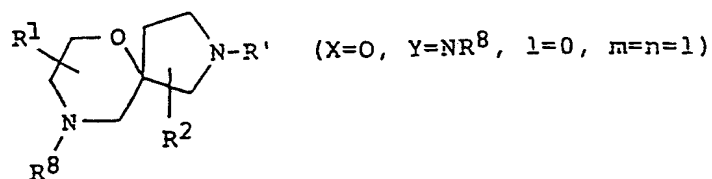
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>
1	H	H	H	H
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H
4	H	H	 -CH <sub>2</sub>	H
5	3-CN	H	H	H
6	3-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	H
7	3-COOH	H	H	H
8	3-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	H
9	3-CONH <sub>2</sub>	H	H	H
10	3-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	H
11	3-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	H
12	3-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
13	3-CH <sub>2</sub> -F	H	H	H
14	3-CH <sub>3</sub>	H	H	H
15	3-CN	H	CH <sub>3</sub>	H

表 5



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R'
1 6	3-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
1 7	3-COOH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 8	3-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 9	3-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 0	3-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 1	3-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 2	3-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 3	3-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	H
2 4	3-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H

表 6




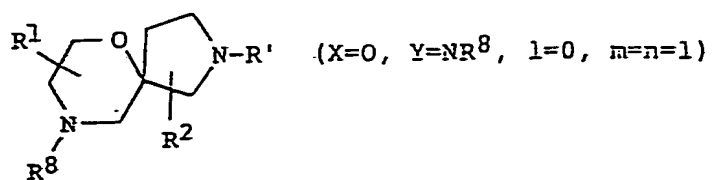
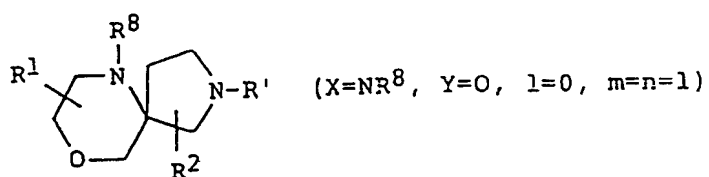
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>'</sup>
1	H	H	H	H
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H
4	H	H	 -CH <sub>2</sub>	H
5	7-CN	H	H	H
6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	H
7	7-COOH	H	H	H
8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	H
9	7-CONH <sub>2</sub>	H	H	H
10	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	H
11	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	H
12	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
13	7-CH <sub>2</sub> -F	H	H	H
14	7-CH <sub>3</sub>	H	H	H
15	7-CN	H	CH <sub>3</sub>	H

表 7



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
1 6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
1 7	7-COOH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 9	7-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 0	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 1	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 2	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 3	7-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	H
2 4	7-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H

表 8




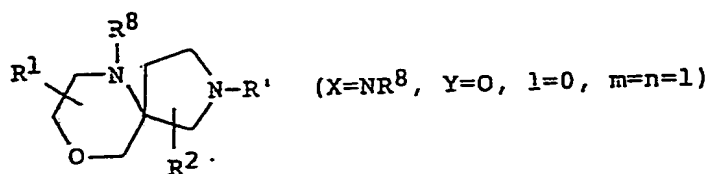
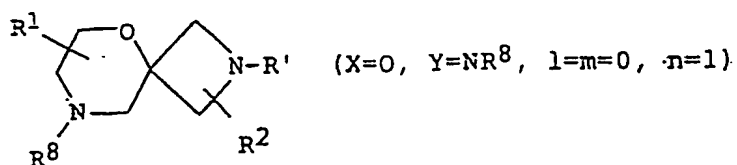
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>
1	H	H	H	H
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H
4	H	H	 -CH <sub>2</sub>	H
5	8-CN	H	H	H
6	8-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	H
7	8-COOH	H	H	H
8	8-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	H
9	8-CONH <sub>2</sub>	H	H	H
10	8-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	H
11	8-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	H
12	8-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
13	8-CH <sub>2</sub> -F	H	H	H
14	8-CH <sub>3</sub>	H	H	H
15	8-CN	H	CH <sub>3</sub>	H

表 9



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R'
1 6	8-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
1 7	8-COOH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 8	8-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 9	8-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 0	8-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 1	8-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 2	8-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 3	8-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	H
2 4	8-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H

表 1 0




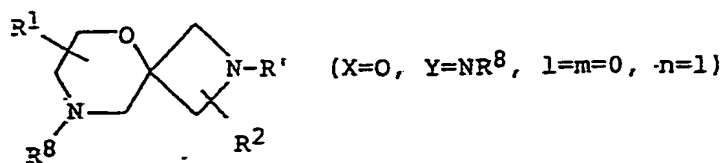
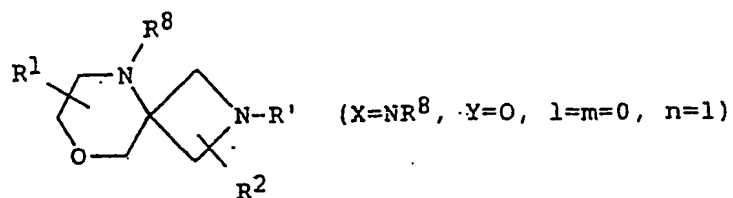
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R'
1	H	H	H	H
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H
4	H	H	 -CH <sub>2</sub>	H
5	6-CN	H	H	H
6	6-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	H
7	6-COOH	H	H	H
8	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	H
9	6-CONH <sub>2</sub>	H	H	H
1 0	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	H
1 1	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	H
1 2	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
1 3	6-CH <sub>2</sub> -F	H	H	H
1 4	6-CH <sub>3</sub>	H	H	H
1 5	6-CN	H	CH <sub>3</sub>	H

表 1 1



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R'
1 6	6-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
1 7	6-COOH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 8	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 9	6-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 0	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 1	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 2	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 3	6-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	H
2 4	6-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H

表 1 2




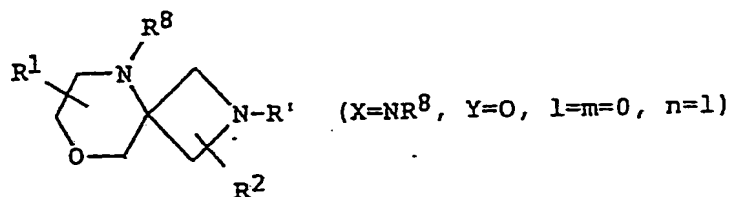
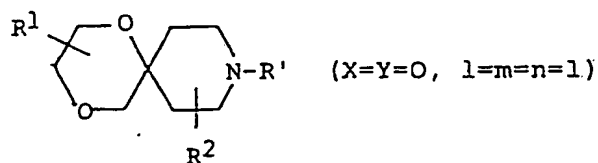
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R'
1	H	H	H	H
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H
4	H	H	 -CH <sub>2</sub>	H
5	7-CN	H	H	H
6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	H
7	7-COOH	H	H	H
8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	H
9	7-CONH <sub>2</sub>	H	H	H
10	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	H
11	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	H
12	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
13	7-CH <sub>2</sub> -F	H	H	H
14	7-CH <sub>3</sub>	H	H	H
15	7-CN	H	CH <sub>3</sub>	H

表 1 3



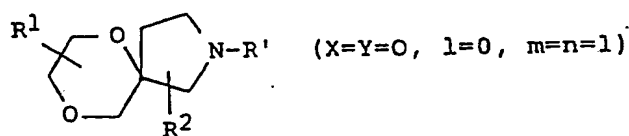
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	R'
1 6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
1 7	7-COOH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	H
1 9	7-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 0	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 1	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 2	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
2 3	7-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	H
2 4	7-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H

表 1 4



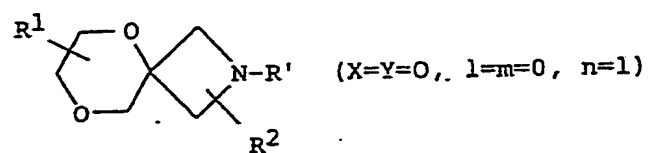
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R'
1	H	H	H
2	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	H
3	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H
4	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H
5	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H

表 1 5



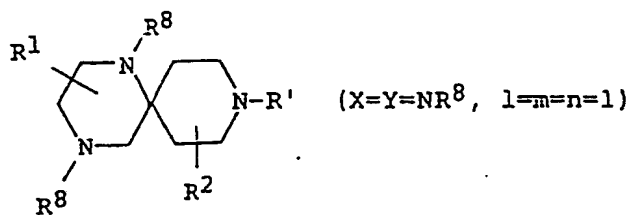
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R'
1	H	H	H
2	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	H
3	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H
4	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H
5	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H

表 1 6



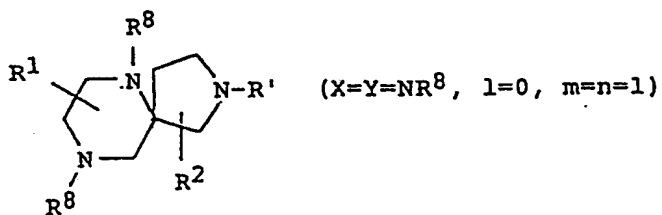
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R'
1	H	H	H
2	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	H
3	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H
4	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H
5	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H

表 1 7



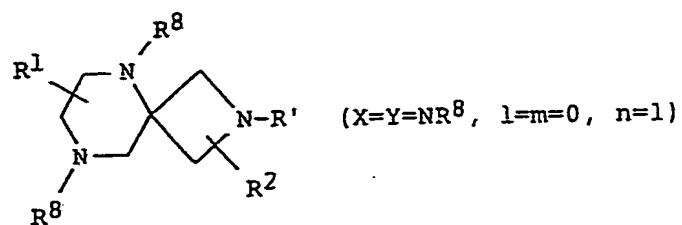
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	1位R <sup>8</sup>	4位R <sup>8</sup>	R'
1	H	H	H	H	H
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

表 1 8



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	6位R <sup>8</sup>	9位R <sup>8</sup>	R'
1	H	H	H	H	H
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

表 1 9



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	5位R <sup>8</sup>	8位R <sup>8</sup>	R'
1	H	H	H	H	H
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

次にピリドンカルボン酸化合物（I）の例をあげて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例 1

7-（4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル）-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 1. 50 g、製造例 6 で得られた 4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 1. 57 g、トリエチルアミン 0. 81 ml およびアセトニトリル 20 ml の混合物を 4. 5 時間還流する。冷却後、結晶を濾取し、ジメチルホルムアミドより再結晶して、目的物を得る。融点 199~201℃

#### 実施例 2

(1) 7-（4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル）-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸  $\text{BF}_2$  キレート

1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸  $\text{BF}_2$  キレート 1. 72 g、製造例 6 で得られた 4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 2. 71 g およびアセトニトリル 20 ml の混合物を室温で一夜攪拌する。濃縮後、クロロホルムに溶解し、水洗後、濃縮し、酢酸エチルで結晶化させて目的物を得る。融点 172~180℃

(2) 7-（4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル）-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(1) で得られた 7-（4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル）-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸  $\text{BF}_2$  キレート 2,

77 g、トリエチルアミン8 ml、メタノール50 ml およびクロロホルム50 mlの混合物を5時間還流する。濃縮後、水を加え、酢酸で酸性とした後、クロロホルムで抽出する。濃縮後、アセトンで結晶化させ、目的物を得る。融点 219 ~ 221 °C。

### 実施例 3

7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2. 65 g、製造例6で得られた4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン2. 95 g、トリエチルアミン1. 11 g およびアセトニトリル30 mlの混合物を12時間還流した。次いで反応液を減圧濃縮し水および酢酸エチルエステルを加え結晶を濾取し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的物を得た。融点 219 ~ 220 °C

### 実施例 4

7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例3で得られた7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸0. 915 g およびクロロホルム50 mlの溶液に、スルフリルクロリド0. 603 g およびクロロホルム5 mlの溶液を氷冷下に加える。室温で30分攪拌し、水30 mlを加え、トリエチルアミンで中和、クロロホルム層を濃縮後、エタノールで結晶化させ、目的物を得る。融点 197 ~ 198 °C

### 実施例 5

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3

## ーキノリンカルボン酸

実施例 1 で得られた 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 1. 50 g を酢酸 10 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 1 g を加え、水素添加した。反応終了後、触媒を除き、濃縮後、ジメチルホルムアミドより再結晶して、目的物を得る。融点 241~243℃

## 実施例 6

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例 5 で得られた 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 738 mg をギ酸 5 ml に溶解し、37%ホルマリン 0. 14 ml を加え、2 時間 80℃で攪拌する。濃縮後、ジメチルホルムアミドより再結晶して、目的物を得る。融点 258~260℃

## 実施例 7

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 1/2 水和物

実施例 3 で得られた 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 3. 09 g を酢酸 50 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 1 g を加え、水素添加した。反応終了後、触媒を除き、濃縮後、エタノールを加え、結晶を濾取し、目的物を得た。融点 280~282℃ (分解)

## 実施例 8

7-(4-アセチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク

－9－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

実施例7で得られた1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－7－（1－オキサ－4，9－ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク－9－イル）－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸1.5gおよび酢酸30mlの溶液に無水酢酸0.458gを加え、室温にて2時間攪拌する。濃縮後、エタノールを加え析出する結晶を濾取し、目的物を得る。融点288～291℃

#### 実施例9

1－シクロプロピル－7－（4－エトキシカルボニル－1－オキサ－4，9－ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク－9－イル）－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

実施例7で得られた1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－7－（1－オキサ－4，9－ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク－9－イル）－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸500mg，トリエチルアミン280mgおよびクロロホルム10mlの混合物にクロル炭酸エチル162mgを氷冷下に加え、室温にて1時間攪拌する。水を加え希塩酸にて酸性とし、有機層を濃縮し、エタノールを加え析出する結晶を濾取し、目的物を得る。融点268℃以上

#### 実施例10

1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－7－（9－オキサ－2，6－ジアザスピロ〔4.5〕デク－2－イル）－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

製造例24で得られた2，6－ジベンジル－9－オキサ－2，6－ジアザスピロ〔4.5〕デカン1.02gをエタノール25mlに溶かし、20%水酸化パラジウム炭素250mg、ヒドラジン－水和物500μlを加えアルゴン雰囲気下2時間還流した。触媒濾別後、濾液を濃縮し、得られた残渣をエタノール25mlに溶かし、新たに20%水酸化パラジウム炭素220mg、ヒドラジン－水和物500μlを加え、アルゴン雰囲気下4時間還流した。触媒濾別後、濾液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶かし、硫酸マグネシウム上で乾燥した。

乾燥剤を濾別し、濃縮後得られた残渣にピリジン 25 ml および 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 699 mg を加え、120℃ 終夜加熱した。溶媒留去後、残渣に 2 規定塩酸水溶液 10 ml を加え、不溶物を濾別した。濾液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を加えアルカリ性にした後、酢酸を用いて中和し、室温にて 2 時間放置した。生成した白色沈澱を濾取し、水で洗浄後、減圧下五酸化二リン上で乾燥し、目的物 495 mg を得た。融点 286.5 ~ 292.0℃ (分解) その対応する塩酸塩 融点 260℃ 以上 (分解)

#### 実施例 11

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-オキサー1, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

製造例 19 で得られた 1, 9-ジベンジル-4-オキサー1, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン 500 mg をエタノール 5 ml に溶かし、10% パラジウム炭素 326 mg とヒドラジン-水和物 225 mg を加え 3 時間加熱還流した。触媒を濾別後、濃縮残渣をクロロホルムに溶かし、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮した。残渣をピリジン 5 ml に溶かし、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 200 mg を加え、60℃ で 15 時間加熱攪拌した。不溶物を濾取し、これに 0.1 規定塩酸 9 ml を加え不溶物を濾過し、濾液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加え不溶物を濾去した。10% 酢酸水溶液で中和後室温で放置し、析出した結晶を濾取し、減圧乾燥して目的物 240 mg を得た。融点 260℃ (分解)

#### 実施例 12

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-メチル-4-オキサー1, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例 11 で得られた 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ

7-(4-オキサー1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸100mgと、37%ホルマリン液0. 8ml、ギ酸0. 4mlの混合物を100℃で2時間加熱した。ギ酸とホルマリン液を留去し残渣に25%のアンモニア水を加え、不溶物を濾別した。濾液にエタノールを加え、析出する結晶を濾取し、目的物56mgを得た。融点256℃(分解)

#### 実施例13

製造例19により得られた1, 9-ジベジル-4-オキサー1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンと1-シクロプロピル-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を実施例11と同様に反応、処理することによって1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-オキサー1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を得た。融点222℃

#### 実施例14

(1) 7-(4-第3級-ブトキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレート

製造例29で得られた4-第3級-ブトキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン・2酢酸塩から実施例2(1)と同様の方法により目的物を得た。

(2) 7-(4-第3級-ブトキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(1)で得られた7-(4-第3級-ブトキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレートから実施例2(2)と同様の方法により目的物を得た。

#### 実施例15

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-3-キノリンカルボン酸・2塩酸塩

実施例 1 4 (2) で得られた 7-(4-第 3 級-ブトキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 264 mg を氷冷下 4 規定塩酸ジオキサソ溶液で処理し、得られた結晶を 95% エタノールより再結晶し、目的物 74 mg を得た。融点 229°C (分解)

#### 実施例 1 6

7-(4-アセチル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例 1 5 で得られた 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-3-キノリンカルボン酸・2塩酸塩 35 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶かし、トリエチルアミン 14 mg と無水酢酸 8 mg を加え室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え析出した結晶を濾取した。含水エタノールより再結晶し、目的物 26 mg を得た。融点 210~212°C

#### 実施例 1 7

(1) 1-シクロプロピル-7-(1, 4-ジメチル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 BF<sub>2</sub> キレート

製造例 3 1 で得られた 1, 4-ジメチル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンから実施例 2 (1) と同様の方法により、目的物を得た。

(2) 1-シクロプロピル-7-(1, 4-ジメチル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(1) で得られた 1-シクロプロピル-7-(1, 4-ジメチル-1, 4, 9-ト

リアザスピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレートから実施例2(2)と同様の方法により、目的物を得た。融点120~122℃

#### 実施例18

(1) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-オキサー-1,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレート

製造例19で得られた1,9-ジベンジル-4-オキサー-5,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカンから実施例10と同様の方法により4-オキサー-1,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカンとし、さらに実施例2(1)と同様の方法により、目的物を得た。

(2) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-オキサー-1,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(1)で得られた1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-オキサー-1,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレートから実施例2(2)と同様の方法により、目的物を得た。融点244~246℃(分解)

#### 実施例19

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-7-(4-オキサー-1,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

ヨーロッパ特許第287951号に記載の公知化合物1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸240mgをアセトニトリル10mlとジメチルホルムアミド2mlに溶かし、製造例19で得られた1,9-ジベンジル-4-オキサー-1,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカンより、実施例11と同様の方法で得られた4-オキサー-1,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン202mgと1,8-ジアザ

ビスクロ〔5. 4. 0〕ウンデク-7-エン152mgを加え、80℃で6時間加熱攪拌した。放冷後析出した結晶を濾取し、これを水、アセトニトリルで洗い減圧乾燥して、目的物163mgを得た。融点247～248℃

#### 実施例20

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-オキサー1, 8-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

製造例37で得られた1, 8-ジベンジル-4-オキサー1, 8-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンから実施例11と同様の方法により、目的物を得た。融点202℃(分解)

#### 実施例21

(1) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-メチル-4-オキサー1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレート

製造例39で得られた1, 9-ジベンジル-3-メチル-4-オキサー1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン919mgをエタノールに溶かし、10%パラジウム炭素586mg、ヒドラジン-水和物410mgを加え、終夜加熱還流した。触媒濾過後、エタノールを留去し、3-メチル-4-オキサー1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンを得た。これを用いて、実施例2(1)と同様の方法により、目的物250mgを得た。

(2) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-メチル-4-オキサー1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(1)で得られた1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-メチル-4-オキサー1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレート250mgを用い、実施例2(2)と同様の方法により、目的物44mgを得た。融点230～235℃

## 実施例 2 2

(1) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシメチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレート

製造例 4 1 で得られた 1, 9-ジベンジル-3-ベンジルオキシメチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン 1. 36 g を酢酸 25 ml に溶かし、20%水酸化パラジウム炭素 210 mg を加え、水素雰囲気下 60℃ 終夜撹拌した。触媒濾別後、酢酸を留去し、水酸化ナトリウムで中和・乾固して、3-ヒドロキシメチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカンを得た。これを用いて実施例 2 (1) と同様の方法により、目的物 500 mg を得た。

(2) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシメチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(1) で得られた 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシメチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレート 500 mg を用い、実施例 2 (2) と同様の方法により、目的物 75 mg を得た。

融点 248~266℃

## 実施例 2 3

(1) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(9-オキサー-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレート

製造例 2 4 で得られた 2, 6-ジベンジル-9-オキサー-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン 1. 6 g をエタノール 50 mg に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素 200 mg、ギ酸アンモニウム 1. 7 g を加えアルゴン雰囲気下、終夜加熱還流した。触媒濾別後、溶媒を留去した。これにより得られた 9-オキサー-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デカンを用い、実施例 2 (1) と同様の方法によ

り、目的物 500 mg を得た。

(2) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(9-オキサ-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(1)で得られた1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(9-オキサ-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレート1 gを用い、実施例2(2)と同様の方法により、目的物 500 mg を得た。融点 250 °C (分解)

#### 実施例 2 4

6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-1-メチルアミノ-7-(9-オキサ-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

製造例 2 4 で得られた 2, 6-ジベンジル-9-オキサ-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン 2. 3 g を酢酸 50 ml に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素 250 mg を加え、水素雰囲気下 60 °C で終夜攪拌した。触媒濾別後、酢酸を留去し、炭酸カリウムで中和した。クロロホルムで抽出し、炭酸カリウム上で乾燥した。溶媒留去後、残渣をピリジン 30 ml に溶解し、6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-1-メチルアミノ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (ジャーナル・ヘテロサイクリック ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.) 第 22 巻、第 1033 頁、(1985 年)) 890 mg を加え、100 °C で 3 時間加熱攪拌した。溶媒留去後、残渣に 2 規定塩酸水溶液 15 ml を加え、さらに 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を加え攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を酢酸を用いて中和した。室温で 2 時間放置し、生成した白色沈澱を濾取した。濾取した沈澱は水で洗浄後、減圧下五酸化二リン上で乾燥し、目的物 670 mg を得た。融点 251 ~ 255 °C (分解)

#### 実施例 2 5

1-シクロプロピル-7-(1, 3-ジオキサ-8-アザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ

### －3－キノリンカルボン酸

製造例51で得られた8－ベンジル－1，3－ジオキサ－8－アザスピロ〔4.5〕デカン1.1gをエタノール30mlに溶かし10%パラジウム炭素0.65gを加え水素添加した。反応終了後濃縮し、1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレート0.39gおよびジメチルスルホキシド10mlを加え室温で8時間攪拌し減圧濃縮により溶媒を除きメタノール30ml、クロロホルム30mlおよびトリエチルアミン5mlを加え4時間還流した。反応液を濃縮しエタノールを加え結晶を濾取しシリカゲルクロマトグラフィーで精製し目的物を得た。融点270℃以上

### 実施例26

1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－7－(2－メチル－1，3－ジオキサ－8－アザスピロ〔4.5〕デカン－8－イル)－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレート0.89g、製造例53で得られた2－メチル－1,3－ジオキサ－8－アザスピロ〔4.5〕デカン0.9gおよびジメチルスルホキシド10mlの混合物を室温で8時間攪拌し減圧濃縮により溶媒を除きメタノール30ml、クロロホルム30mlおよびトリエチルアミン5mlを加え4時間還流した。反応液を濃縮しエタノールを加え結晶を濾取しシリカゲルクロマトグラフィーで精製して目的物を得た。融点214～216℃

### 実施例27

1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－7－(6－オキサ－2，9－ジアザスピロ〔4.5〕デカン－2－イル)－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

(1) 1－シクロプロピル－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸BF<sub>2</sub>キレート1.72g、9－ベンジル－6－オキサ－2，9－ジアザスピロ〔4.5〕デカン2.32gを、ジ

メチルスルホキシド 20 ml 中室温で 6 時間、その後 40 °C で 6 時間攪拌した。反応液を濃縮後エタノールで結晶化し、7-(9-ベンジル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ〔4.5〕デク-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸  $\text{BF}_2$  キレートを経過して結晶として 2.12 g を得た。

(2) (1) で得た結晶 2.12 g をメタノール 20 ml、水 20 ml に懸濁しトリエチルアミン 6 ml を加え 16 時間還流した。反応液を濃縮しクロロホルムで抽出し、乾燥、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、7-(9-ベンジル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ〔4.5〕デク-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 2.16 g を油状物として得た。

(3) (2) で得た油状物 2.16 g を酢酸 20 ml に溶解し、10% パラジウム炭素触媒 1 g を加え常圧下に水素添加を行った。理論量の水素を吸収した後、触媒を除き、濃縮後、エタノールにより再結晶し目的物 0.8 g を結晶として得た。融点 208 ~ 210 °C

## 実施例 28

(1) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メトキシメチル-4-オキサ-1,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸  $\text{BF}_2$  キレート

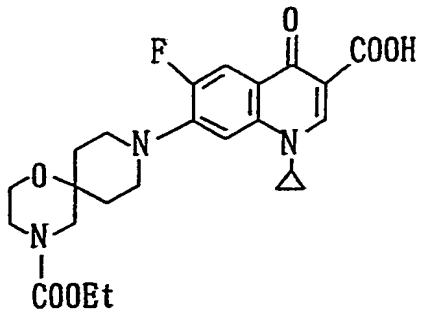
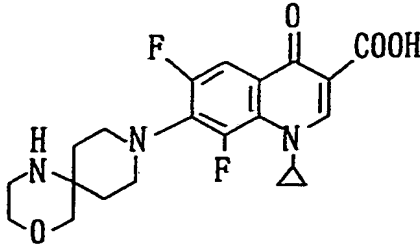
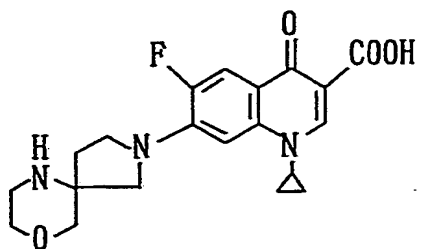
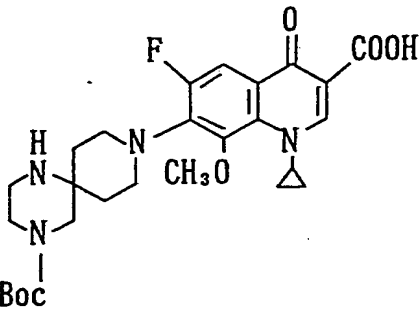
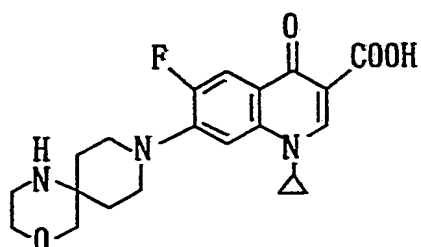
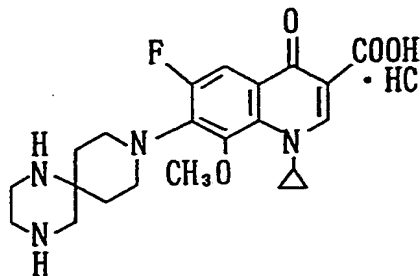
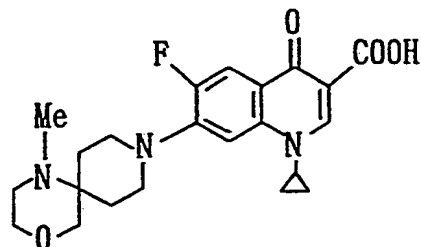
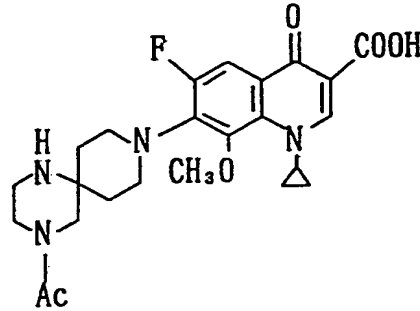
製造例 55 により得られた 1,9-ジベンジル-3-メトキシメチル-4-オキサ-1,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカン 630 mg をエタノールに溶かし、20% 水酸化パラジウム-炭素 210 mg、ギ酸アンモニウム 700 mg を加え、18 時間加熱還流した。触媒を濾別後、エタノールを留去し、3-メトキシメチル-4-オキサ-1,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカンを得た。これを用いて実施例 2(1) と同様に反応処理することに目的物 200 mg を得た。

(2) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メトキシメチル-4-オキサ-1,9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

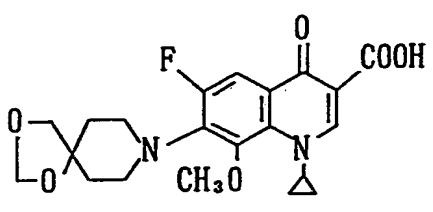
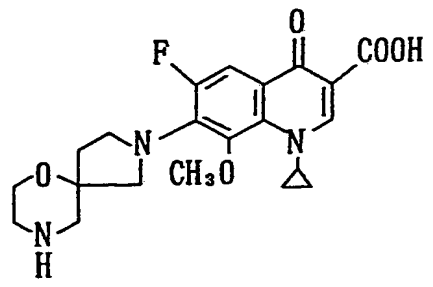
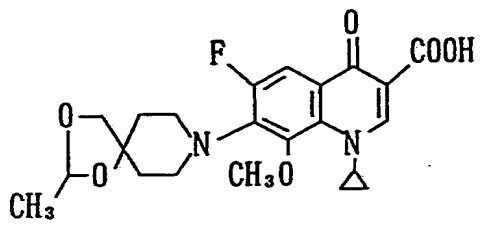
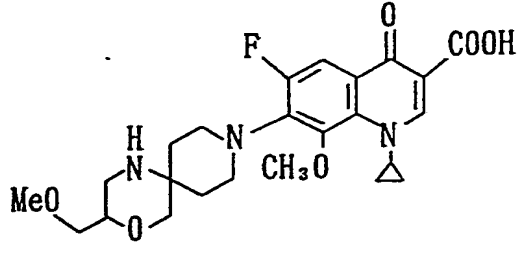
(1)により得られた化合物 200 mgを実施例 2(2)と同様に反応、処理することにより目的物 100 mgを得た。融点 201℃ (分解)

なお、参考のために上記実施例に係る化合物の化学構造式を下記表に示す。

实施例	化学構造式	实施例	化学構造式
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

実施例	化学構造式	実施例	化学構造式
9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

实施例	化学構造式	实施例	化学構造式
17		21	
18		22	
19		23	
20		24	

实施例	化学構造式	实施例	化学構造式
25		27	
26		28	

以下、実施例 1～28 のいずれかの方法を用いることによって以下の化合物を得ることができる。

(29) 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-メチル-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(30) 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(9-メチル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点 208～210℃

(31) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(9-メチル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点 236～238℃

(32) 5-アミノ-7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点 205～208℃

(33) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(34) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(35) (S)-10-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド〔1. 2. 3-de〕〔1. 4〕ベンズオキサジン-6-カルボン酸、融点 231～232℃

(36) 7-(9-ベンジル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(37) 7-(9-ベンジル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デ

ク-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点195~197℃

(38) 7-(8-ベンジル-5-オキサー-2, 8-ジアザスピロ〔3.5〕ノナ-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(39) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(8-メチル-5-オキサー-2, 8-ジアザスピロ〔3.5〕ノナ-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(40) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(8-オキサー-2, 5-ジアザスピロ〔3.5〕ノナ-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(41) 7-(4-ベンジル-1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-フルオロメトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点210~211℃

(42) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(9-メチル-6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ〔4.5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点208~210℃

(43) 7-(8-ベンジル-5-オキサー-2, 8-ジアザスピロ〔3.5〕ノナ-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点210~212℃

(44) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(8-オキサー-2, 5-ジアザスピロ〔3.5〕ノナ-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(45) 7-(9-ベンジル-6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ〔4.5〕デク-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(46) 7-(4-アセチル-1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク-9-イル)-8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-

ージヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点239~241℃

(47) 8-クロロ-1-シクロプロピル-7-(4-エトキシカルボニル-1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(48) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点280~282℃(分解)

(49) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点229~231℃

(50) 8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点122~125℃

(51) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-5-メチル-7-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(52) 6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(53) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-フルオロメトキシ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(54) (S)-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-10-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)-7-オキソ-7H-ピリド[1.2.3-de][1.4]ベンズオキサジン-6-カルボン酸、融点222~225℃

(55) 5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-9-イル)

ー 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、融点 258 ~ 265 °C

(56) 1 - シクロプロピル - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 7 - (6 - オキサー - 2, 9 - ジアザスピロ [4. 5] デク - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、融点 247 ~ 249 °C

(57) 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 7 - (6 - オキサー - 2, 9 - ジアザスピロ [4. 5] デク - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、融点 247 ~ 249 °C

(58) 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 7 - (5 - オキサー - 2, 8 - ジアザスピロ [3. 5] ノナ - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸

(59) 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 7 - (6 - オキサー - 2, 9 - ジアザスピロ [4. 5] デク - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、融点 208 ~ 210 °C

(60) 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 7 - (5 - オキサー - 2, 8 - ジアザスピロ [3. 5] ノナ - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、融点 209 ~ 213 °C (分解)

(61) 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 7 - (4 - メチル - 1 - オキサー - 4, 9 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデク - 9 - イル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸

(62) 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 7 - (4 - メチル - 1 - オキサー - 4, 9 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデク - 9 - イル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸

(63) 6 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1, 4 - ジヒドロ - 7 - (4 - メチル - 1 - オキサー - 4, 9 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデク - 9 - イル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸

(64) 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 7 - (4 - メチル - 1 - オキサー - 4, 9 - ジアザスピロ [5. 5] ウンデク - 9 - イル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸

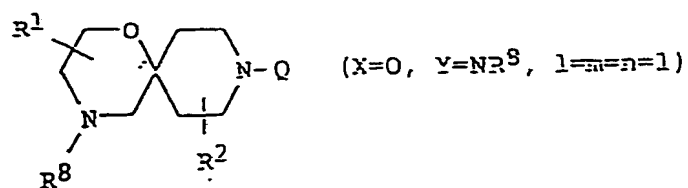
- (65) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-フルオロメトキシ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸
- (66) 8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸
- (67) (S)-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-7-オキソ-7H-ピリド[1. 2. 3-de][1. 4]ベンズオキサジーン-6-カルボン酸
- (68) 5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸
- (69) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[3. 5]ノナ-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸
- (70) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(6-メチル-9-オキサ-2, 6-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸
- (71) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(5-メチル-8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ[3. 5]ノナ-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸
- (72) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1-メチル-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸
- (73) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(6-メチル-9-オキサ-2, 6-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

- (74) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(5-メチル-8-オキサー-2, 5-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナ-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸
- (75) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(9-ホルミル-6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点270℃以上(分解)
- (76) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(9-ホルミル-6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点210~212℃
- (77) 7-(4-ベンジル-1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点206~208℃
- (78) 1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点169~171℃
- (79) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1-オキサー-4, 8-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点190~193℃
- (80) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-オキサー-4, 8-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点151~153℃
- (81) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(2-メチル-1, 3-ジオキサー-8-アザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点214~216℃
- (82) 1-シクロプロピル-7-(1, 3-ジオキサー-8-アザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点270℃以上
- (83) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ

－7－（2－メチル－3－オキサー1，8－ジアザスピロ〔4.5〕デク－8－イル）－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸

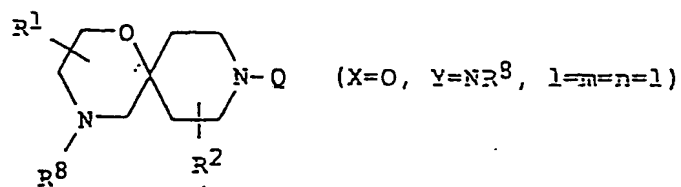
(84) 1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－7－（3－メトキシメチル－4－オキサー1，9－ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク－9－イル）－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、融点201℃（分解）

表 2 0



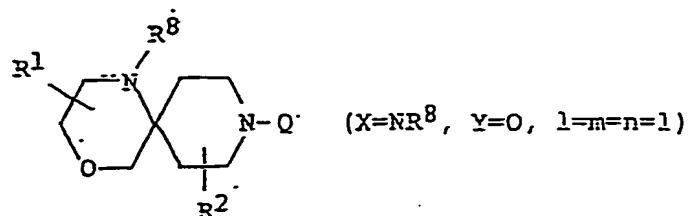
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	=
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	=
4	H	H		=
5	2-CN	H	H	=
6	2-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	=
7	2-COOH	H	H	=
8	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	=
9	2-CONH <sub>2</sub>	H	H	=
10	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	=
11	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	=
12	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	=
13	2-CH <sub>2</sub> -F	H	H	=
14	2-CH <sub>3</sub>	H	H	=
15	2-CN	H	CH <sub>3</sub>	=

表 2 1



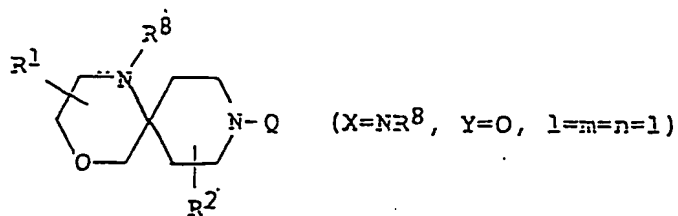
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	2-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	2-COOH	H	CH <sub>3</sub>	=
1 8	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	=
1 9	2-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 0	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 1	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 2	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 3	2-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	=
2 4	2-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=

表 2 2



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	=
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	=
4	H	H		=
5	3-CN	H	H	=
6	3-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	=
7	3-COOH	H	H	=
8	3-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	=
9	3-CONH <sub>2</sub>	H	H	=
10	3-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	=
11	3-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	=
12	3-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	=
13	3-CH <sub>2</sub> -F	H	H	=
14	3-CH <sub>3</sub>	H	H	=
15	3-CN	H	CH <sub>3</sub>	=

表 2 3



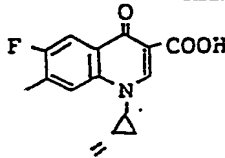
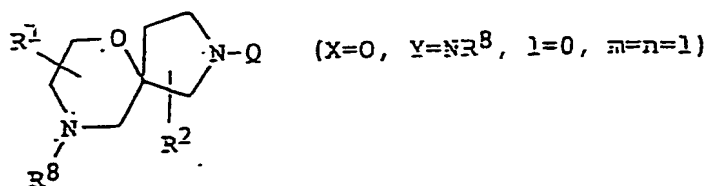
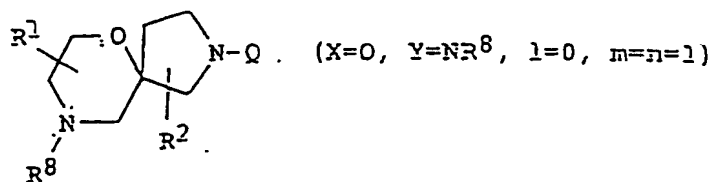
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q
1 6	3-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	3-COOH	H	CH <sub>3</sub>	=
1 8	3-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	=
1 9	3-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 0	3-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 1	3-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 2	3-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 3	3-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	=
2 4	3-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=

表 2 4



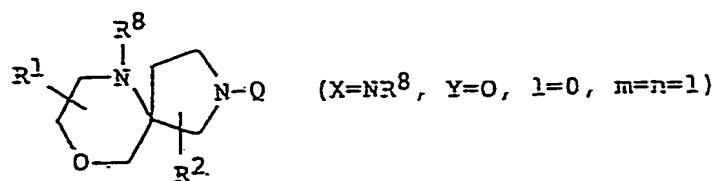
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	
4	H	H		
5	7-CN	H	H	
6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	
7	7-COOH	H	H	
8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	
9	7-CONH <sub>2</sub>	H	H	
10	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	
11	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	
12	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	
13	7-CH <sub>2</sub> -F	H	H	
14	7-CH <sub>3</sub>	H	H	
15	7-CN	H	CH <sub>3</sub>	

表 2 5



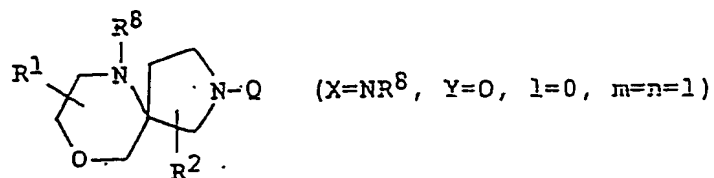
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	7-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	7-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	7-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	7-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 2 6



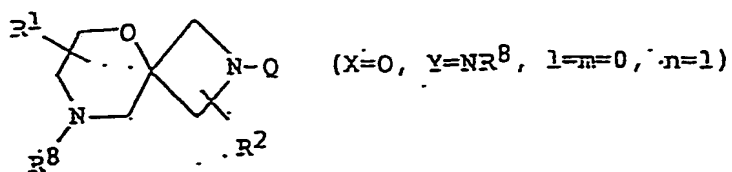
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	≡
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	≡
4	H	H		≡
5	8-CN	H	H	≡
6	8-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	≡
7	8-COOH	H	H	≡
8	8-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	≡
9	8-CONH <sub>2</sub>	H	H	≡
10	8-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	≡
11	8-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	≡
12	8-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	≡
13	8-CH <sub>2</sub> -F	H	H	≡
14	8-CH <sub>3</sub>	H	H	≡
15	8-CN	H	CH <sub>3</sub>	≡

表 2 7



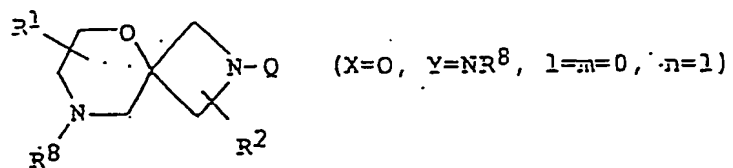
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	8-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	8-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	8-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	8-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	8-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	8-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	8-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	8-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	8-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 2 8



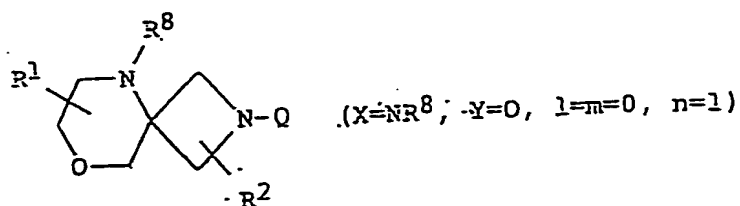
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	≡
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	≡
4	H	H	-CH <sub>2</sub>	≡
5	6-CN	H	H	≡
6	6-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	≡
7	6-COOH	H	H	≡
8	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	≡
9	6-CONH <sub>2</sub>	H	H	≡
10	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	≡
11	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	≡
12	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	≡
13	6-CH <sub>2</sub> -F	H	H	≡
14	6-CH <sub>3</sub>	H	H	≡
15	6-CN	H	CH <sub>3</sub>	≡

表 2 9



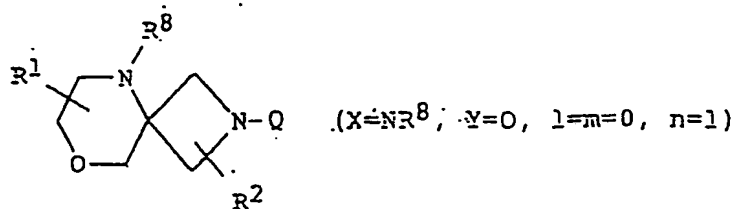
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	6-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	6-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	6-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	6-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	6-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 3 0



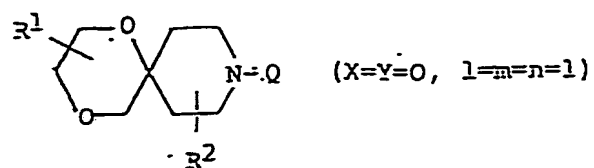
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	≡
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	≡
4	H	H		≡
5	7-CN	H	H	≡
6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	≡
7	7-COOH	H	H	≡
8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	≡
9	7-CONH <sub>2</sub>	H	H	≡
10	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	≡
11	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	≡
12	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	≡
13	7-CH <sub>2</sub> -F	H	H	≡
14	7-CH <sub>3</sub>	H	H	≡
15	7-CN	H	CH <sub>3</sub>	≡

表 3 1



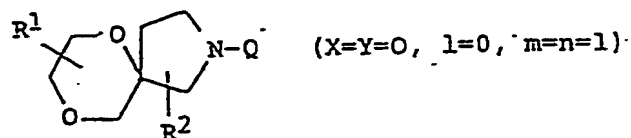
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	7-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	7-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	7-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	7-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 3 2



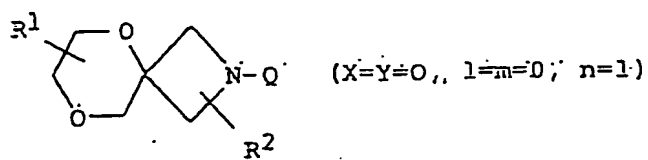
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q
1	H	H	
2	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	≡
3	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	≡
4	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	≡
5	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	≡

表 3 3



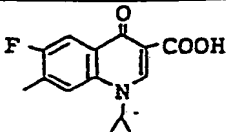
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q
1	H	H	
2	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	≡
3	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	≡
4	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	≡
5	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	≡


表 3 4



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q
1	H	H	
2	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	≡
3	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	≡
4	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	≡
5	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	≡

$$(X=Y=NR^8, \quad 1=m=n=1)$$

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	1位R <sup>8</sup>	4位R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	≡
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	≡
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	≡


 $(X=Y=NR^8, \quad 1=0; \quad m=n=1)$

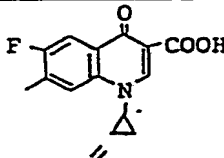
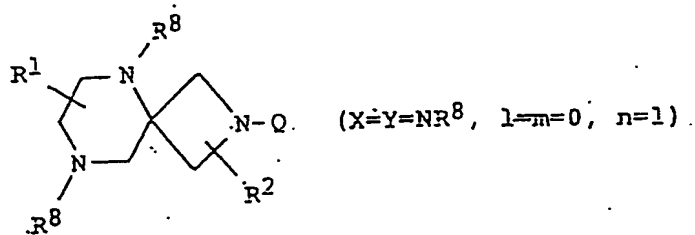
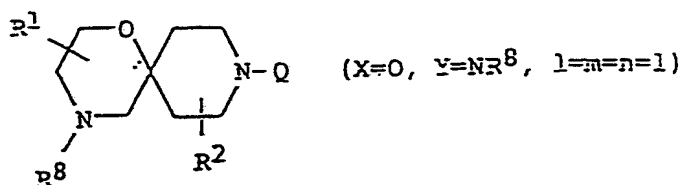
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	6位R <sup>3</sup>	9位R <sup>3</sup>	Q
1	H	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	≡
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	≡
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	≡

表 3 7



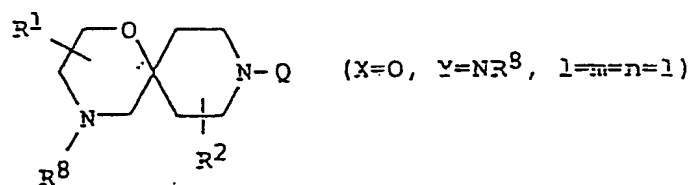
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	5位R <sup>8</sup>	8位R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	≡
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	≡
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	≡

表 3 8



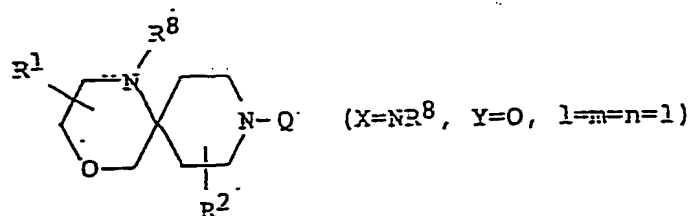
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	≡
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	≡
4	H	H	-CH <sub>2</sub>	≡
5	2-CN	H	H	≡
6	2-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	≡
7	2-COOH	H	H	≡
8	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	≡
9	2-CONH <sub>2</sub>	H	H	≡
10	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	≡
11	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	≡
12	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	≡
13	2-CH <sub>2</sub> -F	H	H	≡
14	2-CH <sub>3</sub>	H	H	≡
15	2-CN	H	CH <sub>3</sub>	≡

表 3 9



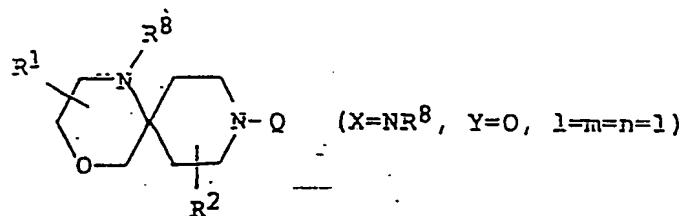
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	2-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	2-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	2-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	2-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	2-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 4 0



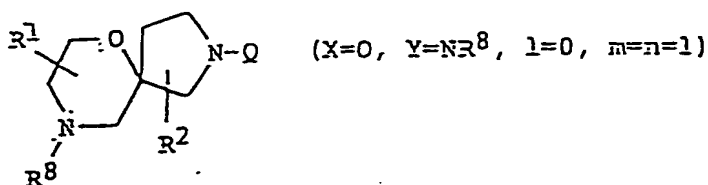
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	
4	H	H		
5	3-CN	H	H	
6	3-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	
7	3-COOH	H	H	
8	3-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	
9	3-CONH <sub>2</sub>	H	H	
10	3-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	
11	3-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	
12	3-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	
13	3-CH <sub>2</sub> -F	H	H	
14	3-CH <sub>3</sub>	H	H	
15	3-CN	H	CH <sub>3</sub>	

表 4 1



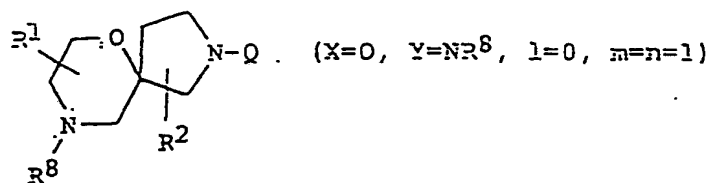
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	3-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	3-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	3-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	3-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	3-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	3-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	3-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	3-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	3-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 4 2



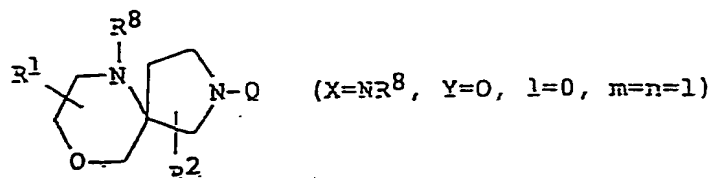
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	≡
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	≡
4	H	H		≡
5	7-CN	H	H	≡
6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	≡
7	7-COOH	H	H	≡
8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	≡
9	7-CONH <sub>2</sub>	H	H	≡
10	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	≡
11	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	≡
12	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	≡
13	7-CH <sub>2</sub> -F	H	H	≡
14	7-CH <sub>3</sub>	H	H	≡
15	7-CN	H	CH <sub>3</sub>	≡

表 4 3



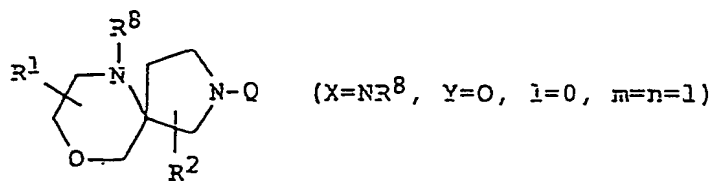
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	7-COOH	H	CH <sub>3</sub>	≡
1 8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	≡
1 9	7-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	≡
2 0	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	≡
2 1	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	≡
2 2	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	≡
2 3	7-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	≡
2 4	7-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	≡

表 4 4



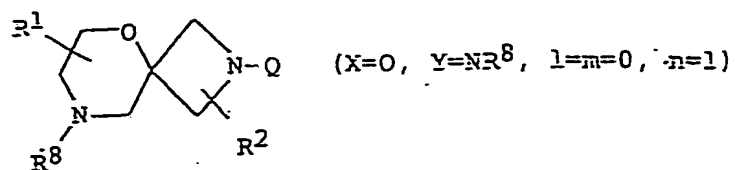
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	
4	H	H		
5	8-CN	H	H	
6	8-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	
7	8-COOH	H	H	
8	8-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	
9	8-CONH <sub>2</sub>	H	H	
10	8-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	
11	8-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	
12	8-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	
13	8-CH <sub>2</sub> -F	H	H	
14	8-CH <sub>3</sub>	H	H	
15	8-CN	H	CH <sub>3</sub>	

表 4 5



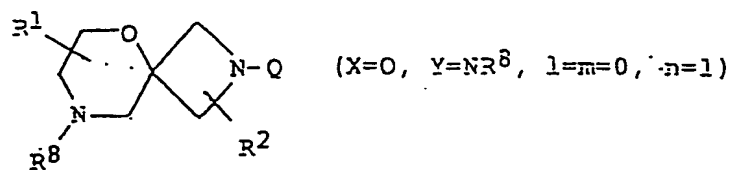
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	8-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	8-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	8-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	≡
1 9	8-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	≡
2 0	8-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	≡
2 1	8-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	≡
2 2	8-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	≡
2 3	8-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	≡
2 4	8-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	≡

表 4 6



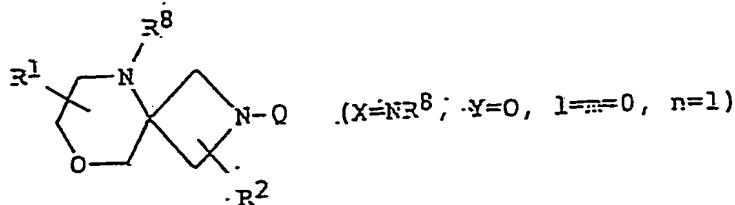
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	≡
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	≡
4	H	H	-CH <sub>2</sub>	≡
5	6-CN	H	H	≡
6	6-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	≡
7	6-COOH	H	H	≡
8	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	≡
9	6-CONH <sub>2</sub>	H	H	≡
10	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	≡
11	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	≡
12	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	≡
13	6-CH <sub>2</sub> -F	H	H	≡
14	6-CH <sub>3</sub>	H	H	≡
15	6-CN	H	CH <sub>3</sub>	≡

表 4 7



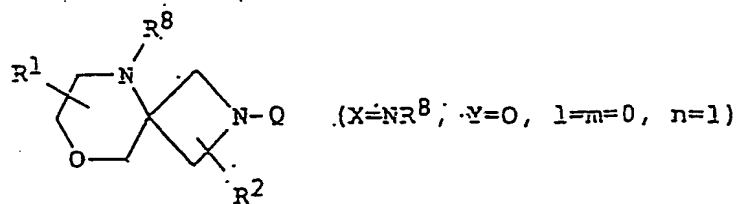
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	6-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	6-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	6-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	6-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	6-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 4 8



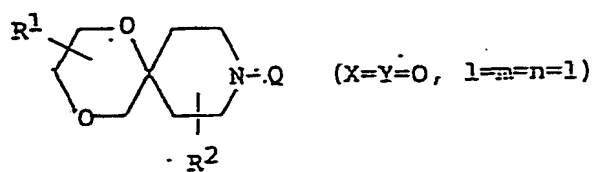
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	≡
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	≡
4	H	H	-CH <sub>2</sub>	≡
5	7-CN	H	H	≡
6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	≡
7	7-COOH	H	H	≡
8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	≡
9	7-CONH <sub>2</sub>	H	H	≡
10	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	≡
11	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	≡
12	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	≡
13	7-CH <sub>2</sub> -F	H	H	≡
14	7-CH <sub>3</sub>	H	H	≡
15	7-CN	H	CH <sub>3</sub>	≡

表 4 9



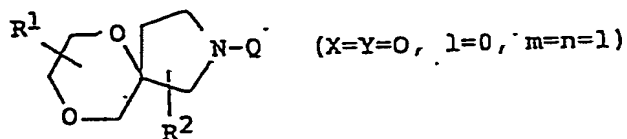
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	7-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	7-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	7-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	7-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 5 0



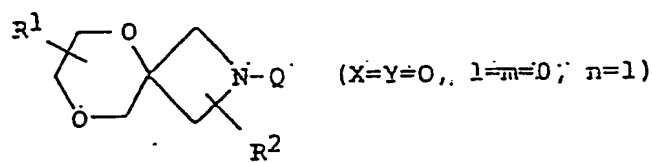
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q
1	H	H	
2	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	≡
3	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	≡
4	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	≡
5	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	≡

表 5 1



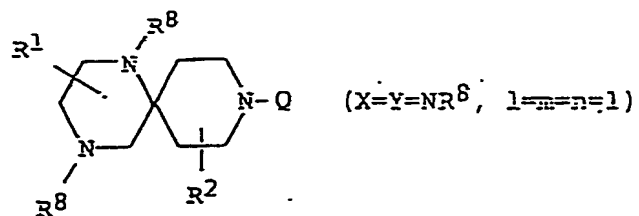
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q
1	H	H	
2	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	≡
3	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	≡
4	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	≡
5	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	≡

表 5 2



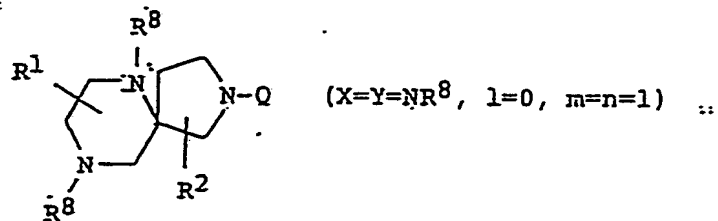
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q
1	H	H	
2	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	≡
3	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	≡
4	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	≡
5	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	≡

表 5 3



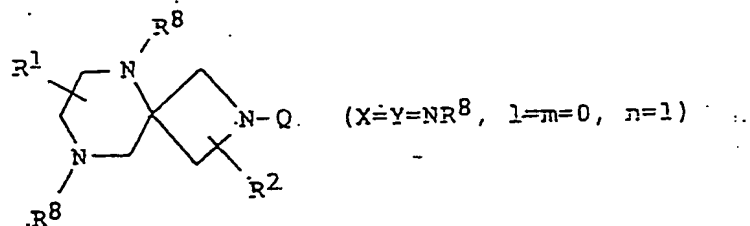
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	1位R <sup>8</sup>	4位R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	

表 5 4



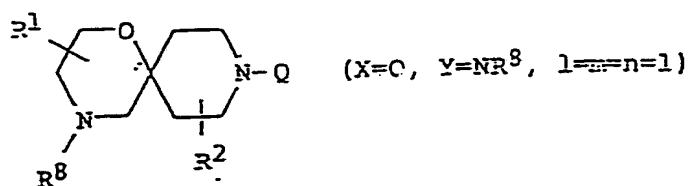
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	6位R <sup>8</sup>	9位R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	

表 5 5



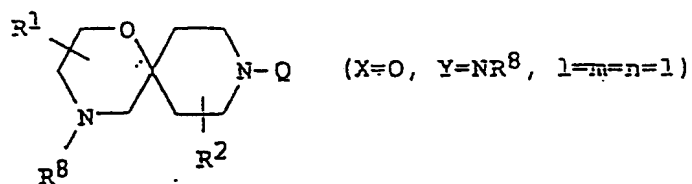
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	5位R <sup>8</sup>	8位R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	$\equiv$
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	$\equiv$
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	$\equiv$

表 5 6



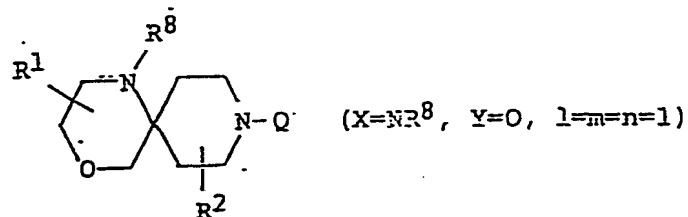
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	=
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	=
4	H	H		=
5	2-CN	H	H	=
6	2-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	=
7	2-COOH	H	H	=
8	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	=
9	2-CONH <sub>2</sub>	H	H	=
10	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	=
11	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	=
12	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	=
13	2-CH <sub>2</sub> -F	H	H	=
14	2-CH <sub>3</sub>	H	H	=
15	2-CN	H	CH <sub>3</sub>	=

表 5 7



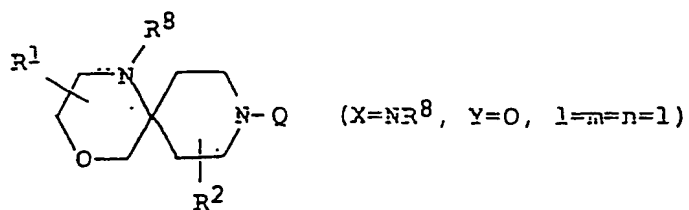
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	2-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	2-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	2-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	2-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	2-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 5 8



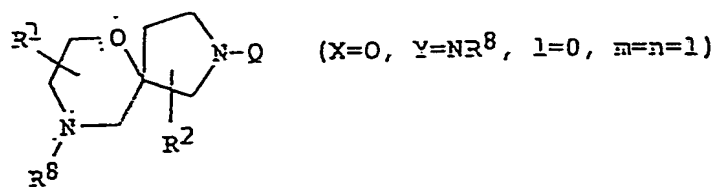
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	=
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	=
4	H	H		=
5	3-CN	H	H	=
6	3-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	=
7	3-COOH	H	H	=
8	3-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	=
9	3-CONH <sub>2</sub>	H	H	=
10	3-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	=
11	3-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	=
12	3-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	=
13	3-CH <sub>2</sub> -F	H	H	=
14	3-CH <sub>3</sub>	H	H	=
15	3-CN	H	CH <sub>3</sub>	=

表 5 9



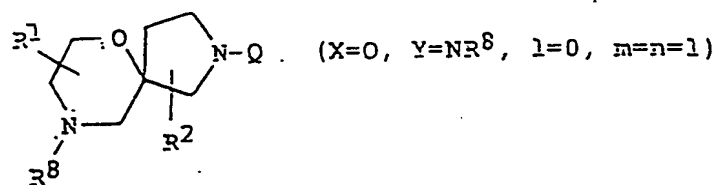
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	3-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	3-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	3-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	=
1 9	3-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 0	3-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 1	3-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 2	3-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 3	3-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	=
2 4	3-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=

表 6 0



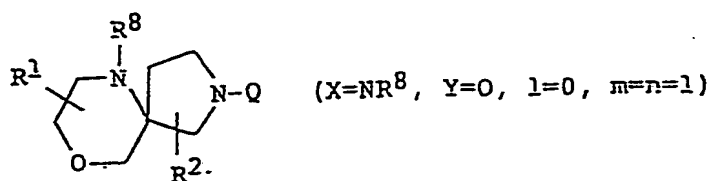
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	
4	H	H		
5	7-CN	H	H	
6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	
7	7-COOH	H	H	
8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	
9	7-CONH <sub>2</sub>	H	H	
10	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	
11	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	
12	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	
13	7-CH <sub>2</sub> -F	H	H	
14	7-CH <sub>3</sub>	H	H	
15	7-CN	H	CH <sub>3</sub>	

表 6 1



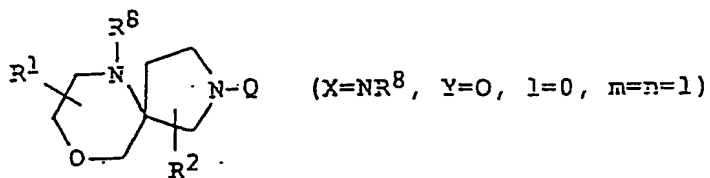
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	7-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	7-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	7-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	7-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 6 2



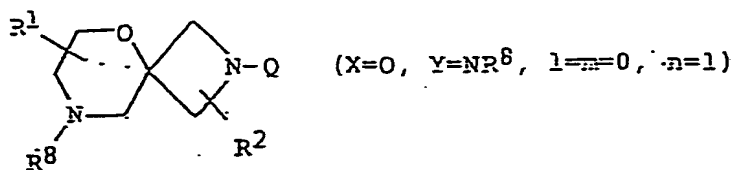
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	
4	H	H		
5	8-CN	H	H	
6	8-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	
7	8-COOH	H	H	
8	8-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	
9	8-CONH <sub>2</sub>	H	H	
10	8-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	
11	8-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	
12	8-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	
13	8-CH <sub>2</sub> -F	H	H	
14	8-CH <sub>3</sub>	H	H	
15	8-CN	H	CH <sub>3</sub>	

表 6 3



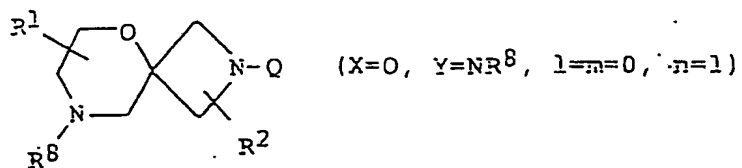
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	8-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	8-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	8-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	=
1 9	8-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 0	8-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 1	8-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 2	8-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=
2 3	8-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	=
2 4	8-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	=

表 6 4



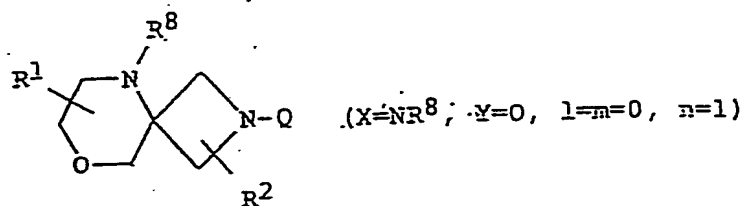
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	
4	H	H	CH <sub>2</sub>	
5	6-CN	H	H	
6	6-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	
7	6-COOH	H	H	
8	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	
9	6-CONH <sub>2</sub>	H	H	
10	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	
11	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	
12	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	
13	6-CH <sub>2</sub> -F	H	H	
14	6-CH <sub>3</sub>	H	H	
15	6-CN	H	CH <sub>3</sub>	

表 6 5



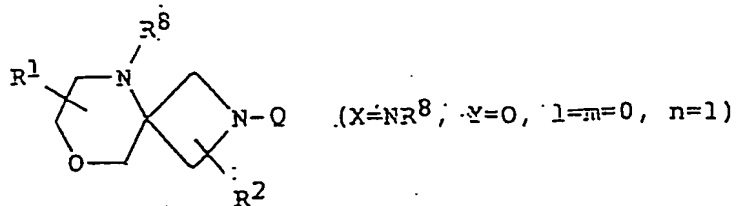
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	6-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	6-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	6-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	6-CH <sub>2</sub> -P	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	6-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 6 6



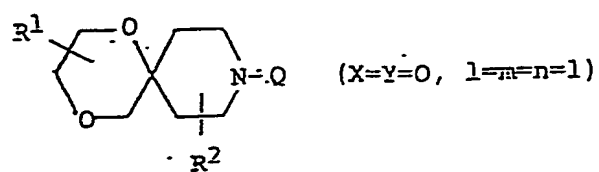
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	≡
3	H	H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	≡
4	H	H		≡
5	7-CN	H	H	≡
6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	≡
7	7-COOH	H	H	≡
8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	≡
9	7-CONH <sub>2</sub>	H	H	≡
10	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	H	≡
11	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	H	≡
12	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	≡
13	7-CH <sub>2</sub> -F	H	H	≡
14	7-CH <sub>3</sub>	H	H	≡
15	7-CN	H	CH <sub>3</sub>	≡

表 6 7



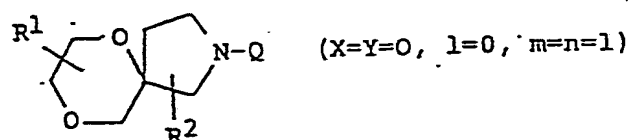
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1 6	7-COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1 7	7-COOH	H	CH <sub>3</sub>	
1 8	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	CH <sub>3</sub>	
1 9	7-CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 0	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 1	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 2	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
2 3	7-CH <sub>2</sub> -F	H	CH <sub>3</sub>	
2 4	7-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	

表 6 8



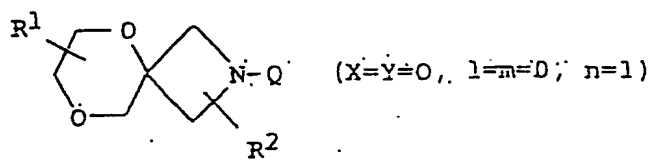
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q
1	H	H	
2	2-CH <sub>2</sub> -OH	H	≡
3	2-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	≡
4	2-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	≡
5	2-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	≡

表 6 9



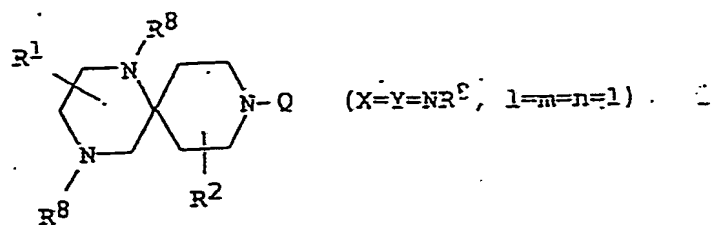
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q
1	H	H	
2	7-CH <sub>2</sub> -OH	H	≡
3	7-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	≡
4	7-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	≡
5	7-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	≡

表 7 0



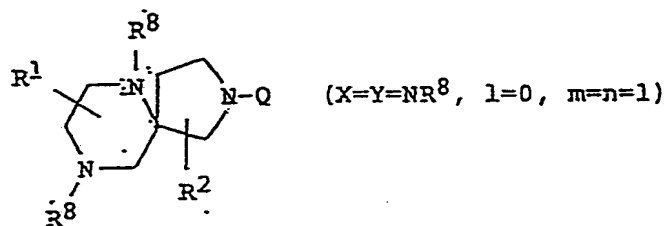
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q
1	H	H	
2	6-CH <sub>2</sub> -OH	H	≡
3	6-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	≡
4	6-CH <sub>2</sub> -NHCH <sub>3</sub>	H	≡
5	6-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	≡

表 7 1



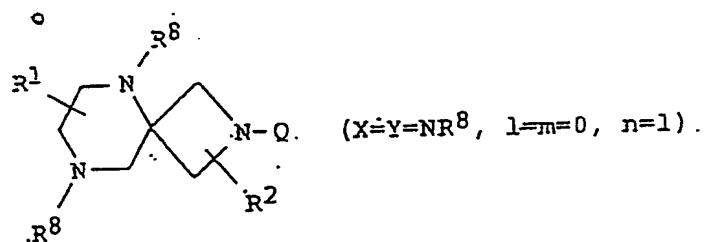
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	1位R <sup>8</sup>	4位R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	

表 7 2



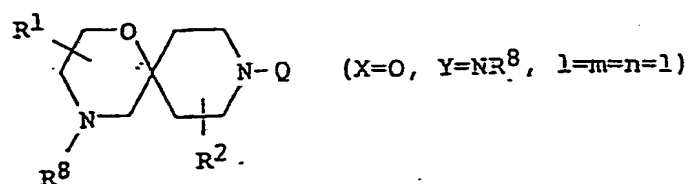
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	6位R <sup>8</sup>	9位R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	

表 7 3



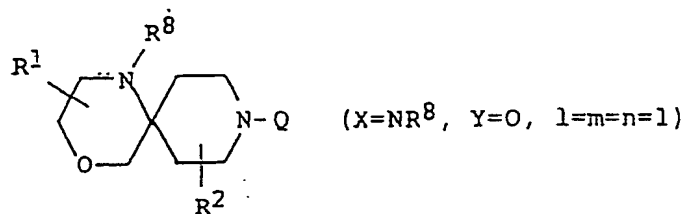
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	5位R <sup>8</sup>	8位R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	
4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	

表 7 4



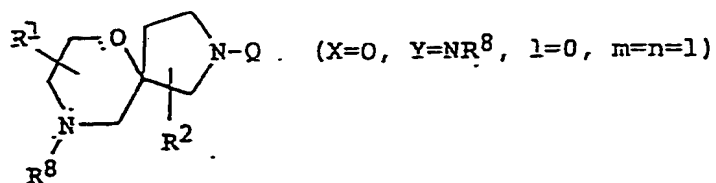
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	
3	H	H		
4	H	H	H	
5	H	H	CH <sub>3</sub>	
6	H	H		
7	H	H	H	
8	H	H	CH <sub>3</sub>	
9	H	H		
10	H	H	H	
11	H	H	CH <sub>3</sub>	
12	H	H		
13	H	H	H	
14	H	H	CH <sub>3</sub>	
15	H	H		

表 7 5



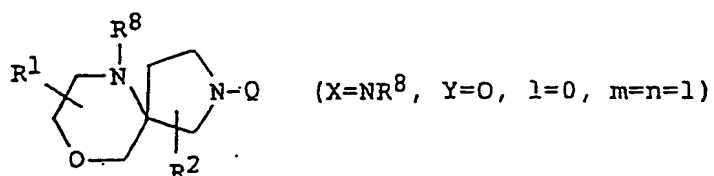
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	
3	H	H		
4	H	H	H	
5	H	H	CH <sub>3</sub>	
6	H	H		
7	H	H	H	
8	H	H	CH <sub>3</sub>	
9	H	H		
10	H	H	H	
11	H	H	CH <sub>3</sub>	
12	H	H		
13	H	H	H	
14	H	H	CH <sub>3</sub>	
15	H	H		

表 7 6



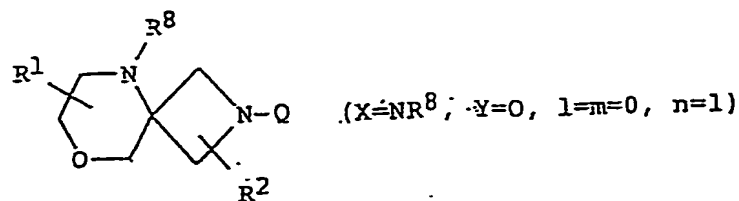
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	
3	H	H		
4	H	H	H	
5	H	H	CH <sub>3</sub>	
6	H	H		
7	H	H	H	
8	H	H	CH <sub>3</sub>	
9	H	H		
10	H	H	H	
11	H	H	CH <sub>3</sub>	
12	H	H		
13	H	H	H	
14	H	H	CH <sub>3</sub>	
15	H	H		

表 7 7



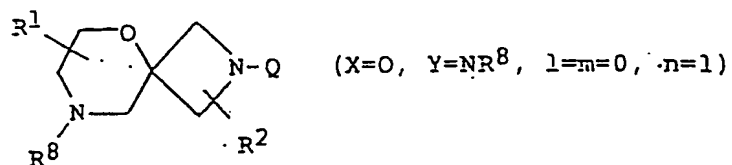
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	=
3	H	H		=
4	H	H	H	
5	H	H	CH <sub>3</sub>	=
6	H	H		=
7	H	H	H	
8	H	H	CH <sub>3</sub>	=
9	H	H		=
10	H	H	H	
11	H	H	CH <sub>3</sub>	=
12	H	H		=
13	H	H	H	
14	H	H	CH <sub>3</sub>	=
15	H	H		=

表 7 8



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	
3	H	H		
4	H	H	H	
5	H	H	CH <sub>3</sub>	
6	H	H		
7	H	H	H	
8	H	H	CH <sub>3</sub>	
9	H	H		
10	H	H	H	
11	H	H	CH <sub>3</sub>	
12	H	H		
13	H	H	H	
14	H	H	CH <sub>3</sub>	
15	H	H		

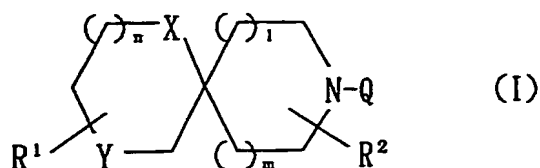
表 7 9



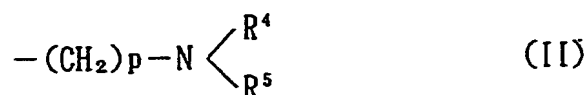
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q
1	H	H	H	
2	H	H	CH <sub>3</sub>	
3	H	H		
4	H	H	H	
5	H	H	CH <sub>3</sub>	
6	H	H		
7	H	H	H	
8	H	H	CH <sub>3</sub>	
9	H	H		
10	H	H	H	
11	H	H	CH <sub>3</sub>	
12	H	H		
13	H	H	H	
14	H	H	CH <sub>3</sub>	
15	H	H		

## 請求の範囲

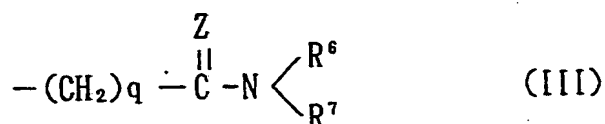
## 1. 一般式



〔式中、 $R^1$  は水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、 $-\text{COOR}^3$ （ここで、 $R^3$  は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。）、一般式



（ここで、 $R^4$ 、 $R^5$  は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルを、または $R^4$ 、 $R^5$  は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を示し、 $p$  は0または1～3の整数を示す。）、または一般式



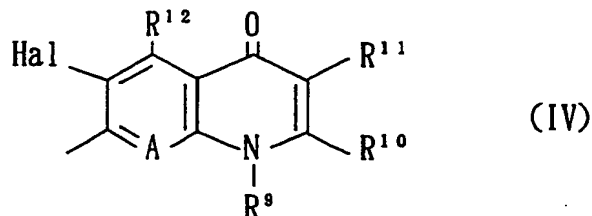
（ここで、 $R^6$ 、 $R^7$  は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルを、または $R^6$ 、 $R^7$  は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を示し、 $Z$  は酸素原子または硫黄原子を示し、 $q$  は0または1～3の整数を示す。）を示し、

$R^2$  は水素またはアルキルを示し、

$X$ 、 $Y$  は同一または異なって酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^8-$ （ここで、 $R^8$  は水素、アルキル、アラルキルまたはアミノ保護基を示す。但し、 $X$ 、 $Y$  が共に $-\text{NR}^8-$ であるとき、 $R^8$  は同一または異なってもよい。）を示し、

1、mは0または1～3の整数を示し、nは0または1～2の整数を示す。但し、 $1+m \leq 3$ である。

Qは一般式



(ここで、 $R^9$  はアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、置換基を有していてもよいフェニル、アミノ、またはモノまたはジアルキルアミノを、

$R^{10}$ は水素、

$R^{11}$ は $-\text{COOR}^{13}$  (ここで $R^{13}$ は水素、アルキル、アラルキルまたは生体内で加水分解されうるエステル残基を示す。)、

$R^{12}$ は水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、アルキル、置換アルキル、水酸基またはアルコキシ、

Halはハロゲン、

Aは $=\text{N}-$ または

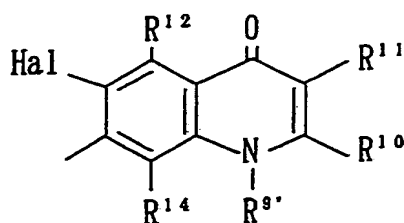
$=\text{C}(R^{14})-$

(ここで、 $R^{14}$ は水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはシアノを示す。)、または、

$R^9$  は $R^{10}$ または $R^{14}$ と共に環を形成していてもよく、または、 $R^{10}$ は $R^{11}$ と共に環を形成していてもよく、その環は酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含むことがあり、さらにアルキル、置換アルキル、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ で置換されていてもよい。)を示す。]

により表わされるピリドンカルボン酸化合物およびその薬理学的に許容され得る塩。

2. Qが一般式



(式中、 $R^{9'}$  は $R^9$  のうちアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、置換基を有していてもよいフェニル、アミノ、またはモノまたはジアルキルアミノを示し、 $R^{14}$  は水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはシアノを示し、または、 $R^{9'}$  は $R^{14}$  と共に環を形成していてもよく、その環は酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含むことがあり、さらにアルキル、置換アルキル、 $=O$ 、 $-OH$  で置換されていてもよい。また、他の記号は前記と同義である。) である請求の範囲 1 記載のピリドンカルボン酸化合物およびその薬理学的に許容され得る塩。

3. (1) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (2) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (3) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (4) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、
- (5) 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(6) 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(7) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(8) 7-(4-アセチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(9) 1-シクロプロピル-7-(4-エトキシカルボニル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(10) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(9-オキサ-2, 6-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(11) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(12) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-メチル-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(13) 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(14) 7-(4-第3級-ブトキシカルボニル-1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(15) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ

－4－オキソ－7－（1，4，9－トリアザスピロ〔5.5〕ウンデク－9－イル）－3－キノリンカルボン酸、

(16) 7－（4－アセチル－1，4，9－トリアザスピロ〔5.5〕ウンデク－9－イル）－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、

(17) 1－シクロプロピル－7－（1，4－ジメチル－1，4，9－トリアザスピロ〔5.5〕ウンデク－9－イル）－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、

(18) 1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－7－（4－オキサー－1，9－ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク－9－イル）－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、

(19) 1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－5－メチル－7－（4－オキサー－1，9－ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク－9－イル）－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、

(20) 1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－7－（4－オキサー－1，8－ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク－8－イル）－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、

(21) 1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－7－（3－メチル－4－オキサー－1，9－ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク－9－イル）－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、

(22) 1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－7－（3－ヒドロキシメチル－4－オキサー－1，9－ジアザスピロ〔5.5〕ウンデク－9－イル）－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、

(23) 1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－7－（9－オキサー－2，6－ジアザスピロ〔4.5〕デク－2－イル）－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、

(24) 6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－1－メチルアミノ－7－（9－オキサー－2，6－ジアザスピロ〔4.5〕デク－2－イル）－4－オキソ－3－キノ

リンカルボン酸、

(25) 1-シクロプロピル-7-(1, 3-ジオキサ-8-アザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(26) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(2-メチル-1, 3-ジオキサ-8-アザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(27) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(28) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メトキシメチル-4-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(30) 1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(9-メチル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(31) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(9-メチル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(32) 5-アミノ-7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(35) (S)-10-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド〔1. 2. 3-de〕〔1. 4〕ベンズオキサジン-6-カルボン酸、

(37) 7-(9-ベンジル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-

オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(41) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-フルオロメトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(42) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(9-メチル-6-オキサ-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(43) 7-(8-ベンジル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナ-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(46) 7-(4-アセチル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(48) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(49) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(50) 8-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(54) (S)-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-10-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-7-オキソ-7H-ピリド〔1. 2. 3-de〕〔1. 4〕ベンズオキサジン-6-カルボン酸、

(55) 5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)

－ 4－オキソ－ 3－キノリンカルボン酸、

(56) 1－シクロプロピル－ 6， 8－ジフルオロ－ 1， 4－ジヒドロ－ 7－ (6－オキサー 2， 9－ジアザスピロ〔 4， 5〕デク－ 2－イル)－ 4－オキソ－ 3－キノリンカルボン酸、

(57) 1－シクロプロピル－ 6－フルオロ－ 1， 4－ジヒドロ－ 7－ (6－オキサー 2， 9－ジアザスピロ〔 4， 5〕デク－ 2－イル)－ 4－オキソ－ 3－キノリンカルボン酸、

(59) 1－シクロプロピル－ 6－フルオロ－ 1， 4－ジヒドロ－ 8－メトキシ－ 7－ (6－オキサー 2， 9－ジアザスピロ〔 4， 5〕デク－ 2－イル)－ 4－オキソ－ 3－キノリンカルボン酸、

(60) 1－シクロプロピル－ 6－フルオロ－ 1， 4－ジヒドロ－ 8－メトキシ－ 7－ (5－オキサー 2， 8－ジアザスピロ〔 3， 5〕ノナ－ 2－イル)－ 4－オキソ－ 3－キノリンカルボン酸、

(75) 1－シクロプロピル－ 6－フルオロ－ 7－ (9－ホルミル－ 6－オキサー 2， 9－ジアザスピロ〔 4， 5〕デク－ 2－イル)－ 1， 4－ジヒドロ－ 4－オキソ－ 3－キノリンカルボン酸、

(76) 1－シクロプロピル－ 6－フルオロ－ 7－ (9－ホルミル－ 6－オキサー 2， 9－ジアザスピロ〔 4， 5〕デク－ 2－イル)－ 8－メトキシ－ 1， 4－ジヒドロ－ 4－オキソ－ 3－キノリンカルボン酸、

(77) 7－ (4－ベンジル－ 1－オキサー 4， 9－ジアザスピロ〔 5， 5〕ウンデク－ 9－イル)－ 1－ (2， 4－ジフルオロフェニル)－ 6， 8－ジフルオロ－ 1， 4－ジヒドロ－ 4－オキソ－ 3－キノリンカルボン酸、

(78) 1－ (2， 4－ジフルオロフェニル)－ 6， 8－ジフルオロ－ 1， 4－ジヒドロ－ 7－ (1－オキサー 4， 9－ジアザスピロ〔 5， 5〕ウンデク－ 9－イル)－ 4－オキソ－ 3－キノリンカルボン酸、

(79) 1－シクロプロピル－ 6－フルオロ－ 1， 4－ジヒドロ－ 8－メトキシ－ 7－ (1－オキサー 4， 8－ジアザスピロ〔 5， 5〕ウンデク－ 8－イル)－ 4－オキソ－ 3－キノリンカルボン酸、

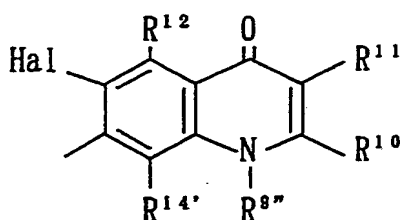
(80) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-オキサ-4, 8-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(81) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(2-メチル-1, 3-ジオキサ-8-アザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(82) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1, 3-ジオキサ-8-アザスピロ〔4. 5〕デク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、および

(84) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メトキシメチル-2-オキサ-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸から選ばれる請求の範囲1記載のピリドンカルボン酸化合物およびその薬理学的に許容され得る塩。

4. Xが $-NR^8-$ （ここで $R^8$ は前記と同義である。）のとき、Yは酸素原子であり、Xが酸素原子のとき、Yは $-NR^8-$ （ここで $R^8$ は前記と同義である。）であり、Qは一般式



（式中、 $R^{8''}$ は $R^{8'}$ のうちアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、置換基を有していてもよいフェニル、アミノ、またはモノまたはジアルキルアミノを示し、 $R^{14'}$ は水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシまたはシアノを示し、他の記号は前記と同義である。）である請求の範囲1または2記載のピリドンカルボン酸化合物およびその薬理学的に許容され得る塩。

5. (2) 7-(4-ベンジル-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ〔5.

5) ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(18) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(21) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-メチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(22) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシメチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(23) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(9-オキサー-2, 6-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(27) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(28) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メトキシメチル-4-オキサー-1, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(41) 7-(4-ベンジル-1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデク-9-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-フルオロメトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(42) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(9-メチル-6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ[4. 5]デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(43) 7-(8-ベンジル-5-オキサー-2, 8-ジアザスピロ[3. 5]ノナ-2-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-

メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(49) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1-オキサー-4, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(59) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(60) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(5-オキサー-2, 8-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナ-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

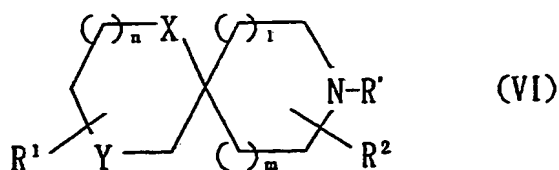
(76) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(9-ホルミル-6-オキサー-2, 9-ジアザスピロ〔4. 5〕デク-2-イル)-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

(79) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(1-オキサー-4, 8-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、

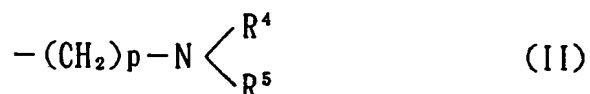
(80) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-オキサー-4, 8-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-8-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、および

(84) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メトキシメチル-2-オキサー-1, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデク-9-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸から選ばれる請求の範囲1記載のピリドンカルボン酸化合物およびその薬理学的に許容され得る塩。

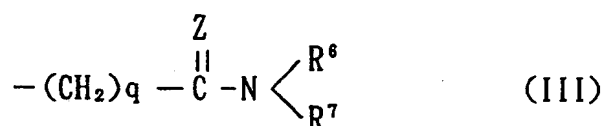
## 6. 一般式



〔式中、R' は水素、アルキル、アラルキルまたはその他のアミノ保護基を示し、R<sup>1</sup> は水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、-COOR<sup>3</sup>（ここで、R<sup>3</sup> は水素、アルキルまたはアラルキルを示す。））、一般式



（ここで、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルを、またはR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を示し、pは0または1～3の整数を示す。））、または一般式



（ここで、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> は同一または異なって水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはアラルキルを、またはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基を示し、Zは酸素原子または硫黄原子を示し、qは0または1～3の整数を示す。）を示し、

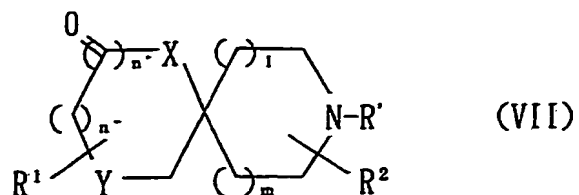
R<sup>2</sup> は水素またはアルキルを示し、

Xは-NR<sup>8</sup>（ここで、R<sup>8</sup> は水素、アルキル、アラルキルまたはアミノ保護基を示す。）または酸素原子を示し、Yは酸素原子を示し、

1、mは0または1～3の整数を示し、nは0または1～2の整数を示す。但し、1+m≤3である。）

により表されるスピロ化合物およびその塩。

## 7. 一般式



(式中、Xは $-NR^8-$ を示し、Yは酸素原子または $-NR^8-$ を示し、 $n'$ は1または2の整数を示し、 $n''$ は0または1～2の整数を示し、他の記号は前記と同義である。)により表されるスピロ化合物およびその塩。

8. 請求の範囲1～5記載のピリドンカルボン酸化合物またはその薬理学的に許容され得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01739

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07D471/10, 487/10, 491/10, 498/10, 519/00,  
A61K31/47, 31/495, 31/55  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07D471/10, 487/10, 491/10, 498/10, 519/00,  
A61K31/47, 31/495, 31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>o</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 59-67269 (Warnar-Lambert Co.), April 16, 1984 (16. 04. 84), & EP, A, 106489	1-8
Y	JP, A, 60-214773 (Warnar-Lambert Co.), October 28, 1985 (28. 10. 85), & EP, A, 153163 & US, A, 4638067	1-8
Y	JP, A, 63-258855 (Bayer AG.), October 26, 1988 (26. 10. 88), & EP, A, 284935 & DE, A, 371193	1-8
X	SU, A, 1066997 (Moscow Institute of Fine Chemical Technology), January 15, 1984 (15. 01. 84), (Family: none)	6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.<sup>o</sup> Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 24, 1993 (24. 02. 93)

Date of mailing of the international search report

March 16, 1993 (16. 03. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Patent provided by Sughrue Mion, O'Leary &amp; Pappas, P.C. Telephone No. www.sughrue.com

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> C07D471/10, 487/10, 491/10, 498/10, 519/00, A61K31/47, 31/495, 31/55		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> C07D471/10, 487/10, 491/10, 498/10, 519/00, A61K31/47, 31/495, 31/55		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 59-67269 (ワーナー・ランパート・コンパニー), 16. 4月, 1984 (16. 04. 84) &EP, A, 106489	1 - 8
Y	JP, A, 60-214773 (ワーナー・ランパート・コンパニー), 28. 10月, 1985 (28. 10. 85) &EP, A, 153163 & US, A, 4638067	1 - 8
Y	JP, A, 63-258855 (バイエル・アクエンゲゼルシャフト)	1 - 8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 24. 02. 93		国際調査報告の発送日 16.03.93
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 佐野 整 博 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	<p>26. 10月. 1988 (26. 10. 88)  &amp;EP, A, 284935&amp;DE, A, 371193    SU, A, 1066997 (Moscow Institute of  Fine Chemical Technology),  15. 1月. 1984 (15. 01. 84) (ファミリーなし)</p>	6